



**Ανώτατο Τεχνολογικό Εκπαιδευτικό Ίδρυμα Κρήτης**

**Σχολή Επαγγελματών Υγείας & Πρόνοιας**

**Τμήμα Διατροφής και Διαιτολογίας**

**Department of Nutrition & Dietetics,**

**Technological Educational Institute**

***“Ο Ρόλος του Βάρους και της Διατροφής στο Σύνδρομο Πολυκυστικών  
Ωοθηκών σε γυναίκες 18 έως 35 ετών.”***

**Βηλαρά Πάολα, Μουστάκα Αναστασία, Σούλη Βασιλική**

**Επιβλέπουσα καθηγήτρια: Χατζή Βασιλική**



**Technological Educational Institution of Crete**

**Department of Nutrition & Dietetics,  
Technological Educational Institute**

***"The Role of weight and diet in women with Polycystic Ovary Syndrome. An empirical analysis 18-35 year-old women. "***

**Vilara Paola, Moustaka Anastasia, Souli Vasiliki**

**Supervisor: Chatzi Vasiliki**

## Ευχαριστίες

Ολοκληρώνοντας την εργασία αυτή ολοκληρώνεται ένα κεφάλαιο της ζωής μας το οποίο μας οδηγεί στην ολοκλήρωση των σπουδών μας και στην επίτευξη ενός στόχου. Αυτοσκοπός δεν είναι το πτυχίο αλλά η πολύτιμη επιστημονική γνώση που λάβαμε αυτά τα χρόνια.

Θα θέλαμε να ευχαριστήσουμε τους γονείς μας που στάθηκαν αρωγοί στη προσπάθεια μας.

Επίσης θα θέλαμε να ευχαριστήσουμε τον καθηγητή κ. Φραγκιαδάκη για την πολύτιμη βοήθεια του στην ολοκλήρωση της πτυχιακής μας εργασίας.

Ιδιαίτερη μνεία θα θέλαμε να αποτείνουμε στην αποθανούσα επιβλέπουσα καθηγήτρια Χατζή Βασιλική.

Πίστεψε στην αλλαγή της  
διατροφής σου για την  
αλλαγή απέναντι στο  
Σύνδρομο Πολυκυστικών  
Ωοθηκών.

## Περιεχόμενα

Ευχαριστίες .....	3
Περίληψη.....	10
ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΠΟΛΥΚΥΣΤΙΚΩΝ ΩΟΘΗΚΩΝ.....	12
1.1 ΕΙΣΑΓΩΓΗ	12
1.2 ΟΡΙΣΜΟΣ ΚΑΙ ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΑ ΚΡΙΤΗΡΙΑ	13
1.2.1 Διαγνωστικές δοκιμασίες	17
1.3 ΕΠΙΠΟΛΑΣΜΟΣ	19
1.4 ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ	21
1.4.1 Φυσιολογική παραγωγή και μετατροπή ανδρογόνων στον οργανισμό	27
1.4.2 Μη φυσιολογική παραγωγή ορμονών στο σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών	28
1.5 ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ- ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑ	30
1.5.1 Γενετικοί παράγοντες	30
1.5.2 Προγεννητικοί παράγοντες	31
1.5.3 Περιβαλλοντικοί παράγοντες	31
1.5.4 Άλλοι παράγοντες	34
1.6 ΚΛΙΝΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ	34
1.6.1 Βιοχημική υπερανδρογοναιμία και υπερανδρογονισμός	34
1.6.2 Χρόνια ολιγοωοθυλακιορρηξία ή ανωοθυλακιορρηξία	35
1.6.3 Πολυκυστική μορφολογία των ωοθηκών στο υπερηχογράφημα	36
1.7 ΣΧΕΤΙΖΟΜΕΝΕΣ ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΚΑΤΑΣΤΑΣΕΙΣ	38
1.7.1 Παχυσαρκία	39
1.7.2 Αντίσταση στην ινσουλίνη και διαταραχές στο μεταβολισμό της γλυκόζης	39
1.7.3 Μεταβολικό σύνδρομο	41
1.7.4 Γυναικολογικά προβλήματα και υπογονιμότητα	42
1.7.5 Καρκίνος	43
1.7.6 Αποφρακτική άπνοια ύπνου	44
1.7.7 Ψυχιατρικές διαταραχές	44

1.8 ANTIMETΩΠΙΣΗ	45
1.8.1 Αλλαγές στον τρόπο ζωής	45
1.8.2 Φαρμακευτική αγωγή	47
Ο ΡΟΛΟΣ ΤΟΥ ΒΑΡΟΥΣ ΚΑΙ ΤΗΣ ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ ΣΤΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΠΟΛΥΚΥΣΤΙΚΩΝ ΩΟΘΗΚΩΝ.....	50
2.1 Σχέση βάρους και PCOS	50
2.2 Ο ρόλος της διατροφής στο PCOS	53
2.3 Θερμιδικές απαιτήσεις και περιορισμοί	53
2.3.1 Το λίπος και πρωτεΐνες στην διατροφή για ασθενείς με PCOS	56
2.3.2 Οι υδατάνθρακες στην διατροφή ασθενών με PCOS	59
2.4 Διατροφικό μοτίβο	63
2.4.1 Συχνότητα γευμάτων και μεταβολισμός γλυκόζης και ινσουλίνης	64
2.4.2 Συχνότητα γευμάτων και σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών	67
ΕΜΠΕΙΡΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ .....	70
3.1 Περιγραφή ερωτηματολογίου	70
3.2 Δημογραφικά χαρακτηριστικά/ Στοιχεία βάρους	70
Επίπεδο ενημέρωσης γυναικών	74
3.3 Συχνότητα Διαιτητικής Πρόσληψης	86
3.4 Medscore	99
Συμπεράσματα.....	101
Βιβλιογραφία.....	104

## Λίστα Πινάκων

Πίνακας 1 Διαγνωστικά κριτήρια για το σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών [Shannon M et al, 2012 ].....	17
Πίνακας 2 Διαγνωστικά τεστ για το σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών [Shannon M et al, 2012 ].....	19
Πίνακας 3 Προτεινόμενη πρόσληψη θερμίδων για ενήλικες μη παχύσαρκες γυναίκες.....	55
Πίνακας 4 Προτάσεις διατροφής και άσκησης στο σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών [Farshchi H et al, 2007 ].....	69
Πίνακας 5 Συχνότητα κατανάλωσης μη ραφινάρισμένων δημητριακών.....	86
Πίνακας 6 Συχνότητα κατανάλωσης Πατάτες.....	88
Πίνακας 7 Συχνότητα κατανάλωσης Φρούτων.....	89
Πίνακας 8 Συχνότητα κατανάλωσης λαχανικών.....	90
Πίνακας 9 Συχνότητα κατανάλωσης Όσπρια.....	91
Πίνακας 10 Συχνότητα κατανάλωσης Ψαριού.....	92
Πίνακας 11 Συχνότητα κατανάλωσης κόκκινου κρέατος και παραγώγων.....	93
Πίνακας 12 Συχνότητα κατανάλωσης Πουλερικών.....	95
Πίνακας 13 Συχνότητα κατανάλωσης Πουλερικών.....	95
Πίνακας 14 Συχνότητα κατανάλωσης Πλήρες σε λιπαρά γαλακτοκομικά προϊόντα.....	96
Πίνακας 15 Συχνότητα χρήσης ελαιόλαδου στο μαγείρεμα.....	97
Πίνακας 16 Συχνότητα χρήσης ελαιόλαδου στο μαγείρεμα.....	98
Πίνακας 17 Κατανάλωση αλκοολούχων ποτών.....	98
Πίνακας 18 Κατανάλωση αλκοολούχων ποτών.....	99
Πίνακας 19 Πίνακας Συχνότητας συμμόρφωσης στη μεσογειακή δίαιτα.....	100

## Λίστα Γραφημάτων

Γράφημα 1 Ιστόγραμμα Ηλικίας .....	71
Γράφημα 2 Αριθμός τέκνων .....	71
Γράφημα 3 Ιστόγραμμα βάρους .....	72
Γράφημα 4 Ιστόγραμμα ύψους.....	73
Γράφημα 6 Σας έχει μιλήσει κάποιος για τη σχέση διατροφής και συνδρόμου; .....	74
Γράφημα 7 Ενημέρωση ερωτηθέντων με πολυκυστικές ωθήκες.....	75
Γράφημα 8 Σας έχουν συμβουλέψει να επισκεφτείτε διαιτολόγο/ διατροφολόγο; .....	76
Γράφημα 9 Επισκέπτεστε διαιτολόγο/ διατροφολόγο; .....	77
Γράφημα 10 Τι διατροφή ακολουθείτε;.....	77
Γράφημα 11 Συμμορφώνεστε με τις διατροφικές συστάσεις που έχετε λάβει από γιατρό ή διαιτολόγο;.....	78
Γράφημα 12 Πόσο καιρό λαμβάνετε τις συστάσεις; .....	79
Γράφημα 13 Σε ποια έκταση ακολουθείτε τις διατροφικές συστάσεις;.....	80
Γράφημα 14 Ποιοι παράγοντες συντελούν στη μη συμμόρφωση σας με τις οδηγίες του γιατρού / διαιτολόγου; .....	80
Γράφημα 15 Πόσα γεύματα παίρνετε την ημέρα;.....	81
Γράφημα 16 Πιστεύετε ότι η διατροφή που ακολουθείτε επηρεάζει τα συμπτώματα των πολυκυστικών ωθηκών; .....	82
Γράφημα 17 Έχετε κάνει προσπάθεια να αλλάξετε τον τρόπο διατροφής σας; .....	82
Γράφημα 18 Από τότε που μάθατε για το πρόβλημα βάλατε τη φυσική δραστηριότητα στην καθημερινή σας ζωή; .....	83
Γράφημα 19 Ποιος είναι ο λόγος που δεν έχετε εντάξει τη φυσική δραστηριότητα στην καθημερινότητα σας; .....	84
Γράφημα 20 Από τότε που μάθατε για το πρόβλημα σας τι παρατηρείτε σε σχέση με τα κιλά σας; .....	84
Γράφημα 21 Αναφέρετε τη θεραπεία που ακολουθείτε;.....	85
Γράφημα 22 Σε ποιο βαθμό κρίνετε ικανοποιητική τη θεραπεία σε σχέση με τα συμπτώματα των πολυκυστικών ωθηκών; .....	85
Γράφημα 23 Ιστόγραμμα συχνοτήτων Μη ραφινάρισμα δημητριακά.....	87
Γράφημα 24 Συχνότητα κατανάλωσης για πατάτες .....	88
Γράφημα 25 Συχνότητα κατανάλωσης Φρούτων .....	89
Γράφημα 26 Συχνότητα κατανάλωσης λαχανικών .....	90



Γράφημα 27 Συχνότητα κατανάλωσης για Όσπρια .....	92
Γράφημα 28 Συχνότητα κατανάλωσης Ψαριού .....	93
Γράφημα 29 Συχνότητα κατανάλωσης κόκκινου κρέατος και παραγώγων .....	94
Γράφημα 30 Συχνότητα κατανάλωσης Πλήρες σε λιπαρά γαλακτοκομικά προϊόντα .....	96
Γράφημα 31 Επίπεδα συμμόρφωσης στη μεσογειακή δίαιτα .....	100

### **Λίστα Εικόνων**

Εικόνα 1 Υπερηχογράφημα φυσιολογικής και πολυκυστικής ωοθήκης	15
Εικόνα 2 Χαρακτηριστικά του συνδρόμου πολυκυστικών ωοθηκών. Τα διαγνωστικά κριτήρια του συνδρόμου περιλαμβάνουν τουλάχιστον 2 από αυτά: υπερανδρογονισμός (μπλε κύκλος), ανωορρηξία (ροζ κύκλος) και πολυκυστικές ωοθήκες (πράσινος κύκλος), οδηγώντας σε διαφορετικού	16
Εικόνα 3 Η διαδρομή Παραγωγής ανδρογόνων	28
Εικόνα 4 Κλινικά χαρακτηριστικά PCOS (μελανίζουσα ακάνθωση)	37

## Περίληψη

Στην εργασία αυτή αναλύουμε θεωρητικά τους παράγοντες και τα χαρακτηριστικά του συνδρόμου πολυκυστικών ωοθηκών. Στο πρώτο μέρος της εργασίας εξετάζουμε τα χαρακτηριστικά του συνδρόμου και αναλύουμε το σύνδρομο ως προς την αιτιολογία, την παθοφυσιολογία και τα κλινικά χαρακτηριστικά του όπως διαμορφώνεται στην σχετική διεθνή βιβλιογραφία. Επιπρόσθετα εξετάζουμε το σύνδρομο σε σχέση με το βάρος και την διατροφή του ατόμου. Τέλος, προχωράμε στην εμπειρική μελέτη όπου αναλύουμε τα ευρήματα που συλλέξαμε με ερωτηματολόγια από 90 γυναίκες οι οποίες πάσχουν από το σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών.

Λέξεις κλειδιά: Σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών, μεσογειακή διατροφή, medscore, ανάλυση ερωτηματολογίων.

## Abstract

In this paper, we analyze the theoretical factors and characteristics of polycystic ovary syndrome. In the first part, we examine the characteristics of the syndrome and analyze the syndrome in terms of aetiology, pathophysiology and clinical characteristics as it is formulated in the relevant international literature. Additionally, we examine the syndrome in relation to the weight and diet of the individual. Finally, we proceed to the empirical study where we analyze the findings we collected with questionnaires from 90 women suffering from polycystic ovary syndrome.

Key words: Polycystic ovary syndrome, Mediterranean diet, medscore, questionnaire analysis.

## ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΠΟΛΥΚΥΣΤΙΚΩΝ ΩΟΘΗΚΩΝ

### 1.1 ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Το σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών (Polycystic ovary syndrome- PCOS) είναι μία από τις πιο συχνά εμφανιζόμενες ενδοκρινολογικές διαταραχές σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας, όπως η κατηγορία γυναικών ηλικίας 25-35 ετών που μελετάται στην παρούσα εργασία. Πιο συγκεκριμένα φαίνεται να προσβάλλει το 5-10% των γυναικών της ηλικίας αυτής καθώς και το 1-5% του γενικού πληθυσμού αλλά και το 20-50% των ανωθυλακιορρηκτικών υπογόνιμων γυναικών (έλλειψη ωοθυλακιορρηξίας). Τα κυριότερα χαρακτηριστικά του συνδρόμου, αυτού, είναι ο υπερανδρογονισμός και οι χρόνιες διαταραχές της ωορρηξίας (ολιγοωοθυλακιορρηξία ή ανωθυλακιορρηξία) και εκδηλώνεται κλινικά με την εμφάνιση υπερτρίχωσης, ακμής ή αλωπεκίας [Dunaif A GJ et al, 1992, Diamanti-Kandarakis E et al, 1996]. Οι κλινικές εκδηλώσεις του συνδρόμου παρουσιάζουν ετερογένεια από άτομο σε άτομο όσον αφορά στην παρουσία αλλά και στη σοβαρότητα. Επιπρόσθετα, το σύνδρομο, αυτό, συσχετίζεται με την παρουσία παχυσαρκίας και άλλων μεταβολικών διαταραχών, όπως για παράδειγμα αντίσταση στην ινσουλίνη, δηλαδή μειωμένη ικανότητα των ιστών να ανταποκριθούν στην δράση της ινσουλίνης, μιας ορμόνης που εκκρίνεται μετά-γευματικά και βοηθά στην πρόσληψη γλυκόζης από τους ιστούς για παράγωγη ενέργειας καθώς και δυσλιπιδαιμία, δηλαδή αύξηση της κακής χοληστερόλης (LDL) και μείωση της καλής χοληστερόλης (HDL). Οι παράγοντες αυτοί με τη σειρά τους εμπλέκονται στην παθογένεια του συνδρόμου, επηρεάζουν τις κλινικές εκδηλώσεις του και αυξάνουν τη θνησιμότητα [Diamanti-Kandarakis E et al, 1996 & Kiddy DS et al, 1990 ]. Το συγκεκριμένο σύνδρομο φαίνεται να έχει σημαντικές μακροπρόθεσμες επιπτώσεις στην υγεία, καθώς έχει συσχετιστεί με την εμφάνιση σοβαρών ενδοκρινικών, μεταβολικών, καρδιαγγειακών, αναπαραγωγικών και ψυχολογικών διαταραχών.

Παρόλο που η αιτιολογία του συνδρόμου δεν είναι ακόμα γνωστή, οφείλεται κυρίως, στην υπερβολική έκκριση ανδρογόνων. Επιπλέον, το γεγονός ότι ο φαινότυπος και οι βιοχημικές ανωμαλίες του συνδρόμου δεν διαφέρουν από αυτές που χαρακτηρίζουν άλλες αιτίες υπερανδρογονισμού, ίσως να εξηγεί τη δυσκολία της διατύπωσης, κοινώς, αποδεκτών διαγνωστικών κριτηρίων.

Αυτό που έχει ιδιαίτερη σημασία είναι ότι οι γυναίκες με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών δεν θα πρέπει να συγχέονται με αυτές που έχουν, απλώς, πολυκυστικές ωοθήκες, καθώς παρουσιάζουν αρκετές διαφορές σε βιοχημικούς και κλινικούς δείκτες. Υπολογίζεται ότι το 21% των γυναικών έχουν πολυκυστικές ωοθήκες [Norman RJ et al, 2004 ], ενώ το σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών εμφανίζεται μόνο στο 5-10% των γυναικών αναπαραγωγικής ηλικίας και στο 15-20% των γυναικών με υπογονιμότητα [Badawy A et al, 2011 ]. Παρόλα αυτά, πολλές γυναίκες παραμένουν αδιάγνωστες για αρκετά χρόνια [March WA et al, 2010 ].

Η έγκαιρη διάγνωση και αντιμετώπιση του συνδρόμου, αυτού, κρίνεται απαραίτητη για την πρόληψη ή/και την ελάττωση επιπτώσεων στην υγεία που, ενδέχεται να εμφανιστούν. [Franks S et al, 2006 ]



## **1.2 ΟΡΙΣΜΟΣ ΚΑΙ ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΑ ΚΡΙΤΗΡΙΑ**

Οι γυναίκες με PCOS έχουν συγκεκριμένο φαινότυπο, ο οποίος χαρακτηρίζεται από ολιγοαμηνόρροια (μορφή απουσίας εμμήνου ρύσης), υπογονιμότητα, παχυσαρκία, υπερτρίχωση και αρρενοποίηση [Azziz R et al, 2011 ]. Παρόλο που τα χαρακτηριστικά, αυτά, έχουν αναγνωριστεί εδώ και τόσα πολλά χρόνια, σήμερα δεν υπάρχει κανένας, κοινά αποδεκτός ορισμός για το σύνδρομο πολυκυστικών

ωοθηκών καθώς υπάρχει ετερογένεια στην φαινοτυπική έκφραση. Ο κλασικός ορισμός του PCOS περιλαμβάνει το συνδυασμό βιοχημικής υπερανδρογοναιμίας ή υπερανδρογονισμού (κλινικές εκδηλώσεις υπερανδρογοναιμίας με φυσιολογικά επίπεδα ανδρογόνων στον ορό) και χρόνιας ανωοθυλακιορρηξίας αφού πρώτα αποκλειστούν όλες οι άλλες νόσοι που εμφανίζουν παρόμοια κλινικοεργαστηριακή εικόνα με βάση τα Εθνικά Ινστιτούτα Υγείας στις Η.Π.Α. (National Institutes of Health-NIH). Το 1990, μία ομάδα ειδικών [Zawadski JK et al, 1992 ] πρότεινε διαγνωστικά κριτήρια για το σύνδρομο, τα οποία συμπεριελάμβαναν την ύπαρξη υπερανδρογονισμού, που προσδιορίζεται είτε βιοχημικά (υπερανδρογοναιμία), είτε με κλινική εξέταση (υπερτρίχωση) και ολιγοαμηνόρροιας ή αμηνόρροιας. Επιπλέον, πρέπει να αποκλείονται άλλες γνωστές ενδοκρινικές διαταραχές, όπως για παράδειγμα συγγενής υπερπλασία επινεφριδίων, υπερπρολακτιναιμία και σύνδρομο Cushing που χαρακτηρίζεται από αυξημένα επίπεδα γλυκοκορτικοειδών [Zawadski JK et al, 1992 ]. Το 2003 μια άλλη ομάδα ειδικών (Rotterdam PCOS Consensus Group) διεύρυνε τα κριτήρια των NIH και πρότεινε να συμπεριληφθεί, επιπλέον, η υπερηχογραφική απεικόνιση πολυκυστικών ωοθηκών (Εικόνα 1). Παρότι το υπερηχογραφικό εύρημα παρατηρείται στο 75% των γυναικών με το σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών, η διαγνωστική του σημασία αμφισβητείται [Azziz R et al, 2006 & Franks S et al, 2006]. Το μεμονωμένο υπερηχογραφικό εύρημα δεν αρκεί για να θέσει τη διάγνωση του συνδρόμου. Ο ορισμός του PCOS κατά Rotterdam προϋποθέτει την παρουσία δύο τουλάχιστον από τα εξής τρία κριτήρια: χρόνια ολιγοωοθυλακιορρηξία ή ανωοθυλακιορρηξία που εκδηλώνεται με ολιγομηνόρροια ή αμηνόρροια, βιοχημική υπερανδρογοναιμία ή υπερανδρογονισμό (κλινική υπερανδρογοναιμία) και πολυκυστική μορφολογία ωοθηκών.

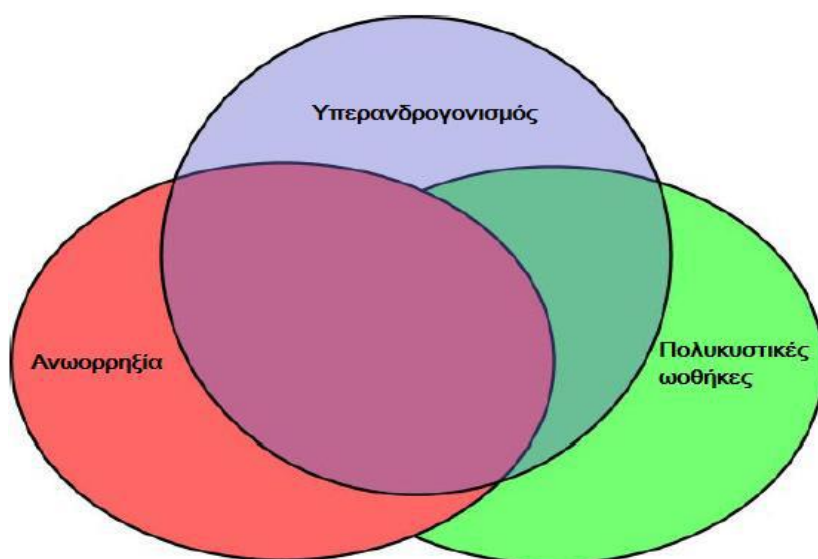


**Εικόνα 1** Υπερηχογράφημα φυσιολογικής και πολυκυστικής ωοθήκης

Αν και ένας πυελικός υπέρηχος είναι ένα σημαντικό διαγνωστικό εργαλείο, όπως αναφέρθηκε, δεν είναι το μοναδικό. Η διάγνωση είναι απλή χρησιμοποιώντας τα κριτήρια του Rotterdam, ακόμη και όταν το σύνδρομο σχετίζεται με ένα ευρύ φάσμα των συμπτωμάτων.

Επιπρόσθετα, το 2006 η Androgen Excess and PCOS Society (AES), ύστερα από ανασκόπηση των υπαρχόντων διαγνωστικών κριτηρίων, κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η τεκμηρίωση της υπερανδρογοναιμίας είναι απαραίτητη για τη διάγνωση του συνδρόμου και πρέπει να συνοδεύεται με υπερηχογραφική απεικόνιση των ωοθηκών, που να υποδεικνύει δυσλειτουργία ή/και ύπαρξη κύστεων. [Azziz R et al, 2009 ]

Αυτό που έχει ιδιαίτερη σημασία είναι ότι όλες οι κατευθυντήριες οδηγίες, που έχουν προταθεί από τις παραπάνω ομάδες ειδικών, απαιτούν την ύπαρξη δύο ή τριών κριτηρίων για τη διάγνωση του συνδρόμου (Σχήμα 2), ενώ άλλες αιτίες υπερβολικής έκκρισης ανδρογόνων (για παράδειγμα υπερπρολακτιναιμία) και υπερανδρογοναιμίας πρέπει να αποκλείονται (Πίνακας 1).



**Εικόνα 2** Χαρακτηριστικά του συνδρόμου πολυκυστικών ωοθηκών. Τα διαγνωστικά κριτήρια του συνδρόμου περιλαμβάνουν τουλάχιστον 2 από αυτά: υπερανδρογονισμός (μπλε κύκλος), ανωορρηξία (ροζ κύκλος) και πολυκυστικές ωοθήκες (πράσινος κύκλος), οδηγώντας σε διαφορετικού

<b>Οργανισμός και χρονολογία</b>	<b>Διαγνωστικά κριτήρια</b>
<b>National Institutes of Health<sup>1</sup>, 1990</b>	Υπερανδρογονισμός Χρόνια ανωορρηξία
<b>Rotterdam European Society for Human Reproduction/American Society of Reproductive Medicine-PCOS Consensus Working Group, 2003.</b>	Υπερανδρογονισμός Χρόνια ανωορρηξία Πολυκυστικές ωοθήκες Πρέπει να πληρούνται 2 από τα 3 κριτήρια.
<b>Androgen Excess and PCOS Society, 2006</b>	Υπερανδρογονισμός Δυσλειτουργία ωοθηκών (μη φυσιολογική και σταθερή ωορρηξία ή ανωορρηξία) Πολυκυστικές ωοθήκες

<sup>1</sup> Στο κείμενο θα αναφέρεται ως NIH



	Πρέπει να υπάρχει απαραίτητα ο υπερανδρογονισμός σε συνδυασμό με δυσλειτουργία των ωθηκών ή τις πολυκυστικές ωθήκες.
--	--

**Πίνακας 1** Διαγνωστικά κριτήρια για το σύνδρομο πολυκυστικών ωθηκών [Shannon M et al, 2012 ]

### 1.2.1 Διαγνωστικές δοκιμασίες

Στον Πίνακα 2 συνοψίζονται οι διαγνωστικές δοκιμασίες που συστήνονται για τον έλεγχο και τη διάγνωση των συμπτωμάτων που σχετίζονται με το σύνδρομο πολυκυστικών ωθηκών. Ο αποκλεισμός άλλων αιτιών υπερανδρογονισμού κρίνεται απαραίτητος. Συνεπώς, τα αποτελέσματα των περισσότερων από τις δοκιμασίες που αναφέρονται στον παρακάτω πίνακα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη μαζί με το ιστορικό και τα κλινικά χαρακτηριστικά των γυναικών που αξιολογούνται για την παρουσία του συνδρόμου. Επιπλέον, είναι σημαντικό να αναφερθεί ότι η ετερογένεια του βαθμού σοβαρότητας του συνδρόμου από γυναίκα σε γυναίκα οδηγεί σε διαφορές στα αποτελέσματα των διαγνωστικών δοκιμασιών. Για παράδειγμα, υπολογίζεται ότι η υπερηχογραφική απεικόνιση των ωθηκών δεν δείχνει την παρουσία πολυκυστικών ωθηκών περίπου στο 60% των εφήβων, καθώς και στο 25% των ενηλίκων γυναικών με PCOS.[Rosenfield RL et al, 2008]

Διαγνωστικές δοκιμασίες	Σκοπός
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ελεύθερη τεστοστερόνη πλάσματος ή ολική τεστοστερόνη και δεσμευτική σφαιρίνη πρόσδεσης ορμονών του φύλου.</li> </ul>	<p>Να καθοριστούν τα επίπεδα ανδρογόνων στην κυκλοφορία</p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• TSH</li> <li>• Προλακτίνη</li> <li>• 17-υδροξυπρογεστερόνη</li> </ul>	<p>Να αποκλειστούν άλλες αιτίες υπερανδρογονισμού (θυρεοειδική δυσλειτουργία, προλακτίνωμα, συγγενής υπερπλασία επινεφριδίων).</p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Γλυκόζη νηστείας και δίωρη δοκιμασία ανοχής γλυκόζης (Oral glucose tolerance test- OGTT).</li> <li>• Λιπιδαιμικό προφίλ νηστείας (Ολική χοληστερόλη, HDL και LDL χοληστερόλη και τριγλυκερίδια).</li> </ul>	<p>Διάγνωση διαταραγμένης ανοχής γλυκόζης ή σακχαρώδους διαβήτη τύπου II και δυσλιπιδαιμίας</p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Υπερηχογράφημα έσω γεννητικών οργάνων (διακοιλιακό/υπερηβικό ή διακολπικό/ενδοκολπικό).</li> </ul>	<p>Να τεκμηριωθεί η παρουσία πολλαπλών ωθηλακίων (<math>\geq 12</math>) διαμέτρου 2-9 χιλιοστά ή η παρουσία αυξημένου όγκου (<math>&gt;10\text{cm}^3</math>) σε τουλάχιστον 1 από τις 2 ωθήκες.</p> <p>Να γίνει έλεγχος για ανωμαλίες του ενδομητρίου (για παράδειγμα υπερπλασία)</p>

<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ορμονικός έλεγχος (για παράδειγμα χοριακή γοναδοτροπίνη, επίπεδα οιστρογόνων, ωχρινοτρόπος και θηλακιοτρόπος ορμόνη (επίπεδα και λόγος αυτών)).</li> <li>• Ελεύθερη κορτιζόλη ούρων 24ώρου ή δοκιμασία καταστολής με χαμηλή δόση δοξαμεθαζόνης.</li> <li>• Επίπεδα ινσουλίνης νηστείας (σε νεαρές γυναίκες ή σε γυναίκες με επαγόμενη ωορρηξία).</li> </ul>	<p>Να αποκλειστούν άλλες αιτίες αμηνόρροιας (για παράδειγμα εγκυμοσύνη, πρόιμη ωοθηκική ανεπάρκεια).</p> <p>Να αποκλειστούν άλλες αιτίες υψηλών επιπέδων κορτιζόλης (για παράδειγμα σύνδρομο Cushing)</p> <p>Έλεγχος για αντίσταση στην ινσουλίνη.</p>
--	--

**Πίνακας 2** Διαγνωστικά τεστ για το σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών [Shannon M et al, 2012 ]

### **1.3 ΕΠΙΠΟΛΑΣΜΟΣ**

Το σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών είναι μία από τις πιο κοινές ενδοκρινικές διαταραχές που εμφανίζονται σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας. Εμφανίζεται στο 4-10% των γυναικών αναπαραγωγικής ηλικίας [Diamanti-Kandarakis E et al, 2012 ] και στο 15-20% των γυναικών με υπογονιμότητα [Badawy A et al, 2011 ]. Παρόλα αυτά, ο επιπολασμός , που αποτελεί τη συχνότητα εμφάνισης μιας νόσου και την εξάπλωσή της σ' ένα ορισμένο διάστημα, που προκύπτει από τις διάφορες επιδημιολογικές μελέτες χαρακτηρίζεται από μεγάλο εύρος, καθώς κυμαίνεται από 2,2 μέχρι 26%. Το γεγονός αυτό, οφείλεται, κατά κανόνα, στην ετερογένεια των διαθέσιμων μελετών της βιβλιογραφίας. Αρχικά, η δυσκολία και το υψηλό κόστος της διεξαγωγής εξειδικευμένων εξετάσεων αίματος και υπερηχογραφημάτων, είχε ως αποτέλεσμα το σχεδιασμό μελετών με διαφορετικό αριθμό δείγματος, το οποίο, όμως, δεν ξεπερνά τις 400 συμμετέχουσες. Επιπλέον, η διάγνωση του συνδρόμου έχει βασιστεί σε διαφορετικά κριτήρια. Πιο συγκεκριμένα, όταν χρησιμοποιούνται τα διαγνωστικά κριτήρια του NIH (παρουσία ολιγοαμηνόρροιας ή αμηνόρροιας και

υπερανδρογονισμού), ο επιπολασμός του συνδρόμου κυμαίνεται από 7 μέχρι 8,7% σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας [ACOG Practice Bulletin No. 108, 2009 & Broekmans FJ et al, 2006 ]. Όμως, όταν χρησιμοποιούνται τα κριτήρια του Rotterdam ή της Androgen Excess and PCOS Society, ο επιπολασμός του συνδρόμου προκύπτει μεγαλύτερος. [Diamanti-Kandarakis E et al, 2012 ]

Σε μια πρόσφατη μελέτη επιπολασμού από την Αυστραλία [March WA et al, 2006 ] που συμμετείχαν 728 γυναίκες ηλικίας 27-34 ετών και είναι η μοναδική, μέχρι σήμερα, με αυτό το μέγεθος δείγματος. Ο επιπολασμός του συνδρόμου, προσδιορίστηκε, με τη βοήθεια και των τριών διαθέσιμων διαγνωστικών κριτηρίων. Σύμφωνα με τα κριτήρια του NIH ο επιπολασμός του συνδρόμου ήταν 8,7±2%. Από την άλλη, σύμφωνα με τα κριτήρια του Rotterdam ο επιπολασμός του συνδρόμου ήταν 11,9±2,4%, ενώ όταν χρησιμοποιήθηκαν τα κριτήρια του AES, ο επιπολασμός προέκυψε 10,2±2,2%. Τέλος, αυτό που αξίζει να αναφερθεί είναι ότι το 68-69% των γυναικών που συμμετείχαν δεν γνώριζαν ότι είχαν PCOS, καθώς δεν είχε προηγηθεί διάγνωση του συνδρόμου. Δυστυχώς δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα για τον επιπολασμό του συνδρόμου στον ελλαδικό χώρο. Μία διαθέσιμη συγχρονική μελέτη [ Diamanti-Kandarakis et al, 1999], ανέλυσε τα δεδομένα από 192 γυναίκες ηλικίας 17-45 ετών από διάφορες περιοχές της Λέσβου. Η διάγνωση του συνδρόμου έγινε με τα κριτήρια του NIH. Ο επιπολασμός του συνδρόμου προέκυψε 6,77% και η παρουσία του συνδρόμου συσχετίστηκε με μεταβολικές ανωμαλίες (για παράδειγμα διαταραγμένος μεταβολισμός της γλυκόζης) και με ορμονικές διαταραχές (για παράδειγμα υψηλά επίπεδα ελεύθερης τεστοστερόνης αίματος). Επιπλέον, ο βαθμός της υπερινσουλιναϊμικής νηστείας συσχετίστηκε με το βαθμό των κλινικών εκδηλώσεων του συνδρόμου, ανεξάρτητα από την παρουσία παχυσαρκίας. Επιπρόσθετα, ο επιπολασμός του συνδρόμου φαίνεται να ποικίλει ανάλογα με το βάρος των γυναικών με PCOS, καθώς φαίνεται ότι το σύνδρομο εμφανίζεται στο 28% των παχύσαρκων γυναικών [Teede H et al., 2010 & Alvarez-Blasco F, et al, 2006 20, ].

Τέλος, έχουν αναφερθεί σημαντικές εθνικές και φυλετικές διαφορές στις κλινικές εκδηλώσεις του συνδρόμου, στην εμφάνιση παχυσαρκίας, αντίστασης στην ινσουλίνη και σακχαρώδους διαβήτη [Legro RS et al, 1995 & Norman RJ et al, 1995 ].

Παρόλα αυτά δεν έχουν βρεθεί σημαντικές διαφορές στον επιπολασμό του συνδρόμου σε ομάδες διαφορετικών εθνικοτήτων [Azziz R et al, 2011 ].

#### **1.4 ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ**

Τα παθοφυσιολογικά χαρακτηριστικά του συνδρόμου των πολυκυστικών ωοθηκών δεν έχουν πλήρως διευκρινιστεί είναι όμως γνωστό ότι εμπλέκονται σύνθετες αλληλεπιδράσεις ανάμεσα στην δράση των γοναδοτροπινών (ορμόνες LH,FSH), των ωοθηκών, των ανδρογόνων και της ινσουλίνης. [Nestler JE et al, 2008 ] Οι γοναδοτροπίνες (LH, luteinizing hormone, ωχρινοποιητική ορμόνη και FSH, follicle-stimulating hormone, ωθυλακιοτρόπος ορμόνη) ρυθμίζουν την παραγωγή των γαμετών δηλαδή των γεννητικών κυττάρων (ωάρια, σπερματοζωάρια) και των στεροειδών ορμονών του φύλου από τις γονάδες (ωοθήκες και όρχεις). Οι στεροειδείς ορμόνες του φύλου είναι τα ανδρογόνα, τα οιστρογόνα και τα προγεσταγόνα (προγεστερόνη). Τα οιστρογόνα είναι μια ομάδα στεροειδών χημικών ενώσεων, ονομαζόμενα για τον ρόλο τους στον οιστρικό κύκλο, και που εργάζονται ως οι κύριες γυναικείες φυλετικές ορμόνες. Όπως όλες οι στεροειδείς ορμόνες, τα οιστρογόνα περνούν εύκολα την κυτταρική μεμβράνη. Μέσα στο κύτταρο, αλληλεπιδρούν με οιστρογόνους υποδοχείς. Παράγονται κυρίως από τα πρωτογενή ωοθυλάκια κατά την περίοδο της ωρίμανσής τους, το ωχρό σωματίο, και τον πλακούντα. Σε μικρότερες ποσότητες, παράγονται σε άλλους ιστούς όπως ο μαστός, το ήπαρ και τα επινεφρίδια. Η βιοσύνθεση του οιστρογόνου αρχίζει στα κύτταρα του ωοθυλακίου, με την σύνθεση ανδροστενοδιόνης από χοληστερόλη. Η ανδροστενοδιόνη είναι μία ορμόνη με μέτρια ανδρογενή δραστηριότητα. Αυτή περνά τον βασικό υμένα και μπαίνει στα κύτταρα της κοκκιώδους στοιβάδας της ωοθήκης, όπου μετατρέπεται σε οιστρόνη και οιστραδιόλη, είτε κατ'ευθείαν είτε μέσω τεστοστερόνης. Το ένζυμο υπεύθυνο για αυτή την μετατροπή ονομάζεται αρωματάση. Ακολουθεί, μετατροπή της χοληστερόλης σε πρεγνενολόνη και αυτής σε προγεστερόνη. Στη συνέχεια η προγεστερόνη σχηματίζει ανδρογόνα και με αρωματοποίηση των ανδρογόνων σχηματίζονται τα οιστρογόνα. Από το σχηματισμό των οιστρογόνων μπορούν να παραχθούν προγεστερόνη και τεστοστερόνη.<sup>1</sup>

Η τεστοστερόνη είναι μια στεροειδής ορμόνη που ανήκει στην ομάδα των ανδρογόνων και εκκρίνεται από τους όρχεις των αρσενικών και τις ωθήκες των θηλυκών. Η προγεστερόνη είναι η ορμόνη που παράγει ο οργανισμός για την δημιουργία του ενδομητρίου δηλαδή της παχιάς επένδυσης της μήτρας απαραίτητης για την ανάπτυξη του εμβρύου. Τα τρία κύρια φυσικά οιστρογόνα στις γυναίκες είναι η οιστραδιόλη, η οιστριόλη και η οιστρόνη. Μέσα στον οργανισμό και οι τρεις παράγονται από ανδρογόνα μέσω της δράσης ενζύμων. Από την εμμηνόπαυση μέχρι την εμμηνόπαυση το κύριο οιστρογόνο στις γυναίκες είναι η 17β-οιστραδιόλη. Μετά την εμμηνόπαυση, κυριαρχεί πλέον η οιστρόνη παρά η οιστραδιόλη. Η οιστραδιόλη βιοσυντίθεται από την τεστοστερόνη (ορμόνη) ενώ η οιστρόνη από την ανδροστενδιόνη. Η οιστρόνη είναι πιο αδύνατη ορμόνη από την οιστραδιόλη. Έχουν ταυτοποιηθεί πολλές φυσικές αλλά και συνθετικές ουσίες που επίσης έχουν οιστρογονική δραστηριότητα.

- Η οιστραδιόλη η οποία βιοσυντίθεται από την ορμόνη τεστοστερόνη και είναι το κύριο οιστρογόνο από την αρχή της εμμηνόρρυσης μέχρι την εμμηνόπαυση. Έχει την μεγαλύτερη οιστρογονό δράση και δρα στο ενδομήτριο.
- Η οιστριόλη η οποία δρα διεγερτικά σε πολύ μεγάλο βαθμό στον τράχηλο, στον κόλπο και στο αιδοίο.
- Η οιστρόνη η οποία βιοσυντίθεται από την ανδροστενδιόνη, είναι το κύριο οιστρογόνο μετά την εμμηνόπαυση και δρα μαζί με την οιστραδιόλη στο ενδομήτριο.

Το οιστρογόνο παράγεται κυρίως από τα πρωτογενή ωοθυλάκια κατά την διάρκεια της ωρίμανσης τους, το ωχρο σωματίο, και τον πλακούντα. Η ωοθυλακιοτρόπος ορμόνη (FSH) και η ωχρινοτρόπος ορμόνη (LH) διεγείρουν την παραγωγή οιστρογόνου στις ωθήκες. Σε μικρότερες ποσότητες, οιστρογόνο παράγεται σε ιστούς όπως το ήπαρ, τα επινεφρίδια και τον μαστό. Αυτές οι δευτερεύουσες πηγές οιστρογόνου είναι ειδικά σημαντικές σε γυναίκες που έχουν περάσει την εμμηνόπαυση. Στην αρχή του κύκλου ο οργανισμός παράγει την ωοθυλακιοτρόπο ορμόνη (FSH), που είναι η κύρια ορμόνη που εμπλέκεται στην παραγωγή των ώριμων ωαρίων. Η FSH διεγείρει τα ωοθυλάκια, ώστε να

ξεκινήσουν την παραγωγή οιστρογόνων. Το επίπεδο των οιστρογόνων στον οργανισμό αυξάνεται και τελικά προκαλεί την ταχεία αύξηση της ωχρινοτρόπου ορμόνης (LH). Η ωχρινοτρόπος ορμόνη LH παρέχει στο ωάριο την τελική ώθηση που χρειάζεται για να ωριμάσει πλήρως και να απελευθερωθεί από το ωοθυλάκιο. Σε περίπτωση που δεν γονιμοποιηθεί το ωάριο, τα επίπεδα των οιστρογόνων και της προγεστερόνης μειώνονται, επειδή δεν είναι πλέον απαραίτητα. Η ταυτόχρονη δράση της ωοθυλακιοτρόπου ορμόνης FSH και της ωχρινοτρόπου ορμόνης LH στην ωοθήκη έχει σαν αποτέλεσμα την ωοθυλακιορρηξία. Η LH μετατρέπει το ώριμο ωοθυλάκιο σε ωχρο σωματίο όπου εκεί παράγονται τα οιστρογόνα και η προγεστερόνη.

Η προγεστερόνη είναι ορμόνη που παράγεται φυσιολογικά στο σώμα για να διασφαλίσει την δημιουργία μιας παχιάς επένδυσης της μήτρας (ενδομήτριο), που διευκολύνει την εμφύτευση του εμβρύου στα τοιχώματά της κατά τις πρώτες ημέρες της εγκυμοσύνης και την ανάπτυξή του. Εάν δεν υπάρχει επαρκής ποσότητα προγεστερόνης κατά τη διάρκεια των πρώτων σταδίων της εγκυμοσύνης, το ενδομήτριο στερείται βασικών χαρακτηριστικών που επιτρέπουν την εμφύτευση του εμβρύου με συνέπεια το έμβρυο να μην μπορεί να επιζήσει. Το πρόβλημα αυτό αποκαλείται ανεπάρκεια ωχρινικής φάσης (Ωχρο σωματίο). Η ανεπάρκεια ωχρινικής φάσης είναι αποτέλεσμα της ανεπαρκούς παραγωγής της προγεστερόνης από τις ωοθήκες κατά τη διάρκεια του δεύτερου μισού του καταμήνιου κύκλου. Οι ωοθήκες συνεχίζουν να παράγουν προγεστερόνη κατά τη διάρκεια των πρώτων 8-10 εβδομάδων της εγκυμοσύνης. Μετά από αυτό το διάστημα των 8-10 εβδομάδων, ο πλακούντας γίνεται πλέον η κύρια πηγή παραγωγής προγεστερόνης και οι ωοθηκικές ορμόνες δεν παίζουν τόσο σημαντικό ρόλο. Τα πιο σημαντικά ανδρογόνα είναι η τεστοστερόνη και η δεϋδροεπιανδροστερόνη.

Η τεστοστερόνη είναι μια στεροειδής ορμόνη που ανήκει στην ομάδα των ανδρογόνων. Στα θηλαστικά η τεστοστερόνη εκκρίνεται από τους όρχεις των αρσενικών και τις ωοθήκες των θηλυκών, αν και μικρές ποσότητες εκκρίνονται

και από άλλους αδένες, όπως τα επινεφρίδια. Είναι η κύρια αρσενική ορμόνη του φύλου.

Και στα δυο φύλα η τεστοστερόνη παίζει βασικό ρόλο σε ορισμένα θέματα υγείας και σεξουαλικής συμπεριφοράς. Είναι μεταξύ άλλων υπεύθυνη για την ενίσχυση της λίμπιντο, για αυξημένη ενέργεια και παραγωγή ερυθρών αιμοσφαιρίων. Κατά μέσο όρο, ο ανδρικός οργανισμός παράγει περίπου σαράντα με εξήντα φορές περισσότερη τεστοστερόνη από τον γυναικείο. Ωστόσο οι γυναίκες είναι πιο ευαίσθητες στην ορμόνη απ' ότι οι άνδρες. Εκκρίνεται από τα κύτταρα Leydig που βρίσκονται στους όρχεις, υπό την επίδραση της ωχρινοτρόπου ορμόνης. Η συγκέντρωση της τεστοστερόνης στο αίμα είναι χαμηλή κατά την παιδική ηλικία, όμως με την έλευση της ήβης αυξάνεται ραγδαία στους άντρες. Η τεστοστερόνη ελέγχει τον σχηματισμό των αντρικών χαρακτηριστικών του φύλου και την ανάπτυξή τους. Γενικά, τα ανδρογόνα προάγουν την πρωτεϊνοσύνθεση και την ανάπτυξη των ιστών με υποδοχείς ανδρογόνων. Οι ιδιότητες της τεστοστερόνης μπορούν να ταξινομηθούν σε ανδρογονικές και αναβολικές, αν και η διάκριση αυτή είναι κάπως τεχνητή, καθώς πολλές από τις ιδιότητες μπορούν να θεωρηθούν και τα δύο. Η τεστοστερόνη είναι αναβολική, που σημαίνει ότι αναπτύσσει τα οστά και τη μυϊκή μάζα. Οι αναβολικές ιδιότητες περιλαμβάνουν την ανάπτυξη της μυϊκής μάζας και της δύναμης, την αυξημένη οστική πυκνότητα και αντοχή και την διέγερση της γραμμικής ανάπτυξης και ωρίμανσης των οστών. Οι ανδρογενετικές ιδιότητες περιλαμβάνουν την ωρίμανση των γεννητικών οργάνων, ιδίως του πέους και το σχηματισμό των όρχεων στο έμβρυο, ενώ μετά τη γέννηση (συνήθως στην εφηβεία), περιλαμβάνουν την βύθωση της φωνής, την αύξηση των τριχών του προσώπου και της μασχάλης. Πολλές από αυτές τις ιδιότητες εμπίπτουν στην κατηγορία των δευτερευόντων χαρακτηριστικών του αρσενικού φύλου. Οι ιδιότητες της τεστοστερόνης χαρακτηρίζονται επίσης από την ηλικία που συνήθως εκδηλώνονται. Όσον αφορά στις μετά τη γέννηση ιδιότητες σε άνδρες και γυναίκες, αυτές ως επί το πλείστον εξαρτώνται από τα επίπεδα και τη διάρκεια κυκλοφορίας της ελεύθερης τεστοστερόνης στο αίμα. Οι προγενετικές ιδιότητες των ανδρογόνων εκδηλώνονται μεταξύ της 4ης και



της 6ης εβδομάδας της κύησης. Περιλαμβάνουν τη γενετική αρρενοποίηση (σχηματισμός φαλλικής ουρήθρας, λέπτυνση του οσχέου, ανάπτυξη φαλλού κ.ά.) αν και ο ρόλος της τεστοστερόνης σε αυτές τις διαδικασίες είναι πολύ μικρότερος από αυτόν της διϋδροτεστοστερόνης. Οι προγενετικές ιδιότητες περιλαμβάνουν επίσης την ανάπτυξη του προστάτη και των σπερματοδόχων κύστεων. Κατά τη διάρκεια του δεύτερου τριμήνου της κύησης, τα επίπεδα των ανδρογόνων συνδέονται με τον καθορισμό του φύλου και αποτελούν παράγοντα πρόβλεψης της σεξουαλικής συμπεριφοράς του ατόμου. Τα επίπεδα τεστοστερόνης μιας μητέρας κατά την εγκυμοσύνη σχετίζονται με τη μετέπειτα σεξουαλική συμπεριφορά της κόρης της ως ενήλικης, και μάλιστα αυτός ο παράγοντας είναι ισχυρότερος ακόμα και από τα επίπεδα τεστοστερόνης της ίδιας της κόρης. Η Δεϋδροεπιανδροστερόνη (ή DHEA) είναι ασθενές ανδρογόνο που παράγεται κυρίως στο φλοιό των επινεφριδίων και συγκαταλέγεται στις φυσικά παραγόμενες στεροειδείς ορμόνες. Είναι από τα σπουδαιότερα στεροειδή που κυκλοφορούν στον ανθρώπινο οργανισμό καθώς έχει τη μεγαλύτερη συγκέντρωση από τα υπόλοιπα, και έτσι έχει μεγάλη βιολογική σημασία, παρόλη την ασθενή δραστηριότητά της. Η ανδρογονική ισχύς της είναι τουλάχιστο 20 φορές πιο ασθενής από αυτήν της τεστοστερόνης. Έχουν προκληθεί διαμάχες μεταξύ ειδικών καθώς η δράση της δεν έχει εξερευνηθεί επαρκώς και ενώ πολλοί υποστηρίζουν πως είναι μέρος ενός πιθανού ελιξήριου της ζωής, πολλοί επιστήμονες απαντούν με σκεπτικισμό πως πρέπει να συνεχιστούν οι έρευνες, καθώς, ενώ η ορμόνη είναι γνωστή από τη δεκαετία του 1950, μόλις από το 1990 και έπειτα υπάρχουν κλινικές μελέτες σε επαρκή αριθμό. Η παραγωγή της DHEA στα επινεφρίδια γίνεται και ως ελεύθερη ορμόνη αλλά και ως ένωση με μια θειική ρίζα, οπότε και αναφέρεται ως DHEA-S. Η τελευταία μορφή της, με τη θειική ρίζα, έχει βραδύτερο μεταβολισμό από την ελεύθερη ορμόνη, περίπου 100 φορές, με αποτέλεσμα στο αίμα να εμφανίζεται σε τεράστια πυκνότητα σε σχέση με την ελεύθερη μορφή της (περίπου 220 προς 1) ή και σε σχέση με τα υπόλοιπα ανδρογόνα. Η παραγωγή της DHEA-S στο μέσο άνθρωπο είναι περίπου 10-20 mg ανά ημέρα, ενώ της ελεύθερης DHEA είναι 6-12 mg και συμβαίνει τις πρώτες πρωινές ώρες. Η DHEA είναι από τις ελάχιστες ορμόνες που η παραγωγή της δε ρυθμίζεται από

ομοιοστατικούς μηχανισμούς ανατροφοδότησης δηλαδή δεν υπάρχουν υποδοχείς που ανιχνεύουν και ρυθμίζουν τα επίπεδά της στο αίμα και η ημερήσια παραγωγή της είναι συνάρτηση της ηλικίας στον άνθρωπο: τις πρώτες μέρες της ζωής του έξω από το σώμα της μητέρας οι συγκεντρώσεις της δεσμευμένης μορφής της είναι πολύ υψηλές, κατόπιν αμέσως σχεδόν μηδενίζονται, σιγά σιγά στην εφηβική ηλικία επανακάμπτουν και κορυφώνουν στα 25 περίπου έτη, από όπου και η πορεία της φθίνει δραματικά και φτάνει σε μηδενικά σχεδόν επίπεδα κοντά στο τέλος της ζωής του ανθρώπου. Η παραγωγή της DHEA ξεκινά με βάση τη χοληστερόλη που μεταβολίζεται, με τη βοήθεια ειδικών ενζύμων, σταδιακά σε πρεγνολόνη, έπειτα σε 17α-Υδροξυπρεγνολόνη και τελικά σε DHEA. Η DHEA-S καταβολίζεται στο ήπαρ σε DHEA και η τελευταία μπορεί να μετατραπεί σε ποσοστό 5-7% σε Δ4-Ανδροστενδιόνη που με τη σειρά της μπορεί να μετατραπεί σε τεστοστερόνη. Η παραγωγή της τεστοστερόνης στο ήπαρ από τα επινεφριδικά ανδρογόνα έχει μεγάλη βιολογική αξία, καθώς είναι πολύ δραστικό ανδρογόνο, και το ποσοστό της που παράγεται εξαρτάται από την ποσότητα των διαθέσιμων αντιδραστηρίων, των επινεφριδικών ανδρογόνων δηλαδή και των κατάλληλων ενζύμων για τη μετατροπή. Η παραγωγή αυτή της τεστοστερόνης, που λαμβάνει χώρα εκτός των γονάδων, είναι σημαντική στις γυναίκες και πρέπει να λαμβάνεται υπόψιν, ενώ στους άνδρες είναι σχεδόν ασήμαντη η διαφορά καθώς η παραγωγή της από τους όρχεις είναι κατά μια τάξη μεγέθους μεγαλύτερη. Η τεστοστερόνη τέλος μετατρέπεται με τη σειρά της μέσω του αρωματισμού στα οιστρογόνα οιστριόλη και οιστραδιόλη.

Σημαντικό στοιχείο του συνδρόμου είναι η αντίσταση των ιστών στην δράση της ινσουλίνης. Η πλειονότητα των γυναικών με PCOS ανεξάρτητα από το σωματικό βάρος παρουσιάζει έναν τύπο αντίστασης στην ινσουλίνη. Οι παχύσαρκες γυναίκες με PCOS εμφανίζουν μεγαλύτερη επιβάρυνση. [Dunaif A et al, 1989 ]

#### 1.4.1 Φυσιολογική παραγωγή και μετατροπή ανδρογόνων στον οργανισμό

Η παραγωγή των ανδρογόνων στις γυναίκες γίνεται σε τρία σημεία στον οργανισμό: στις ωοθήκες, στα επινεφρίδια και σε περιφερικούς ιστούς, εκ των οποίων το δέρμα κατέχει το σημαντικότερο ρόλο. Οι ωοθήκες και τα επινεφρίδια είναι οι πηγές αδενικής παραγωγής ανδρογόνων, ενώ οι περιφερικοί ιστοί ρυθμίζουν τα ανδρογόνα. Το κύριο ανδρογόνο που παράγεται από τις ωοθήκες είναι η τεστοστερόνη. Καθημερινά εκκρίνονται 0,1 mg από τα κύτταρα της θήκης των ωοθηκών. Επιπλέον, οι ωοθήκες παράγουν ανδροστενεδιόνη από την οποία ξεκινά η βιοσύνθεση του οιστρογόνου στα κύτταρα ωοθυλακίου (1-2 mg/24 ώρες) και δεϋδροεπιανδροστερόνη (Dehydroepiandrosterone-DHEA) που είναι μεταβολικό ενδιάμεσο της βιοσύνθεσης ανδρογόνων και οιστρογόνων (<1 mg/24 ώρες). Τα επινεφρίδια εκκρίνουν μεγάλες ποσότητες θειϊκής δεϋδροεπιανδροστερόνης (Dehydroepiandrosterone sulfate DHEA-S) (6-24 mg/24 ώρες), καθώς και ανδροστενεδιόνη (1-17 mg/24 ώρες) και DHEA (<1 mg/24 ώρες). Φυσιολογικά, τα επινεφρίδια παράγουν πολύ μικρή ποσότητα τεστοστερόνης έως καθόλου. Η ανδροστενεδιόνη και η DHEA δεν έχουν ανδρογονική δράση αλλά μετατρέπονται σε βιολογικά ενεργή τεστοστερόνη στους περιφερικούς ιστούς. Η φυσιολογική, συνολική παραγωγή τεστοστερόνης στις γυναίκες είναι 0,35 mg/ημέρα, το 60% περίπου των οποίων παράγονται από τις ωοθήκες. Συνεπώς, αυξημένα επίπεδα τεστοστερόνης πέραν των φυσιολογικών επιπέδων, συνήθως σχετίζονται με μη φυσιολογική παραγωγή ανδρογόνων από τις ωοθήκες. Αντιθέτως, τα επίπεδα της DHEA-S στην κυκλοφορία των γυναικών αντανακλούν την επινεφριδιακή λειτουργία, καθώς το 95% αυτού του ανδρογόνου προέρχεται από τα επινεφρίδια. Παρόλα αυτά, η αυξημένη παραγωγή DHEA από της ωοθήκες ίσως οδηγεί σε αυξημένα επίπεδα DHEA-S στην κυκλοφορία, ύστερα από μετατροπή της μίας ορμόνης στην άλλη. Περίπου το 85% της τεστοστερόνης που κυκλοφορεί στο αίμα είναι σταθερά συνδεδεμένο στη δεσμευτική σφαιρίνη πρόσδεσης ορμονών του φύλου (Sex hormone-binding globulin-SHBG) και είναι βιολογικά ανενεργό. Το υπόλοιπο 10-15% είναι χαλαρά προσδεμένο στην αλβουμίνη, ενώ λιγότερο από 2% παραμένει ελεύθερο στο αίμα (ελεύθερη τεστοστερόνη-free testosterone). Η

ελεύθερη τεστοστερόνη και η τεστοστερόνη που είναι προσδεμένη στην αλβουμίνη είναι βιολογικά ενεργές. Συμπερασματικά, η τεστοστερόνη ορού μπορεί να μετρηθεί ως ελεύθερη τεστοστερόνη, ως ολική τεστοστερόνη (ανενεργή μορφή) και ως μη προσδεδεμένη στη SHBG (ενεργή τεστοστερόνη προσδεδεμένη στην αλβουμίνη). [Katz VL et al, 2007 ]



**Εικόνα 3** Η διαδρομή Παραγωγής ανδρογόνων

#### 1.4.2 Μη φυσιολογική παραγωγή ορμονών στο σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών

Η παθοφυσιολογία του συνδρόμου πολυκυστικών ωοθηκών αποτελεί μέχρι σήμερα αντικείμενο έρευνας. Παρόλα αυτά, η ομόφωνη άποψη, που έχει διατυπωθεί, είναι ότι υπάρχει βασική ορμονική ανισορροπία, πιθανώς σε συνδυασμό με αντίσταση στην ινσουλίνη, που προωθεί την αυξημένη παραγωγή ανδρογόνων [Teede H et al, 2010]. Υπάρχουν ενδείξεις ότι το σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών χαρακτηρίζεται από εγγενή διαταραχή της ωοθηλακιογένεσης, η οποία οφείλεται σε υπερέκκριση ανδρογόνων από τα κύτταρα της θήκης των ωοθηκών, καθώς και από μη φυσιολογική έκκριση και δράση της ινσουλίνης [Rosenfield RL et al, 2007]. Παραμένει άγνωστο το τι πυροδοτεί αυτές τις ορμονικές ανισορροπίες, αλλά από τη στιγμή που αυτές ξεκινούν, στη συνέχεια οδηγούν τον οργανισμό σε ένα φαύλο κύκλο.

Πιο συγκεκριμένα, η μη φυσιολογική έκκριση γοναδοεκλυτικής ορμόνης από τον υποθάλαμο οδηγεί σε αυξημένα επίπεδα ωχρινοτρόπου ορμόνης (Luteinizing

Hormone-LH), η οποία με τη σειρά της διεγείρει τα κύτταρα της θήκης των ωοθηκών και παράγονται περισσότερα ανδρογόνα. Επιπλέον, περίπου στο 30% των γυναικών με PCOS παρατηρείται υπερδραστηριότητα των επινεφριδίων, η οποία συμβάλει με τη σειρά της στην αυξημένη παραγωγή ανδρογόνων και στα αυξημένα επίπεδά τους στην κυκλοφορία.

Το αποτέλεσμα των παραπάνω είναι ότι η φυσιολογική διαδικασία της ωοθυλακιογένεσης διαφοροποιείται, καθώς σταματάει η ανάπτυξη των ωοθυλακίων, γεγονός που οδηγεί σε ανωορρηξία. Η χρόνια ανωορρηξία με τη σειρά της είναι υπεύθυνη για τα συνεχώς αυξημένα επίπεδα ανδρογόνων και οιστρογόνων (παράγονται εξαιτίας της περιφερικής μετατροπής των ανδρογόνων σε οιστρόνη στο λιπώδη ιστό). Επιπλέον, τα αυξημένα επίπεδα ανδρογόνων μειώνουν την έκκριση της SHBG. Τα μειωμένα επίπεδα της SHBG προκαλούν περαιτέρω αύξηση των επιπέδων ανδρογόνων και οιστραδιόλης στην κυκλοφορία. Τα αυξημένα επίπεδα οιστραδιόλης, πιθανώς, διεγείρουν την ήδη αυξημένη παλμικότητα της γοναδοεκλυτίνης και συμβάλλουν στην αύξηση των επιπέδων της ωχρινοτρόπου ορμόνης και στην εμφάνιση ανωορρηξίας [Katz VL et al, 2007 24]. Η διαδικασία αυτή διατηρεί τη μη φυσιολογική ωοθυλακιογένεση, την ατρησία [Diamanti-Kandarakis E et al, 1999 ] (προγραμματισμένος κυτταρικός θάνατος ωοθυλακίων) και την ανωορρηξία, στην οποία ο λόγος της LH προς τη θυλακιοτρόπο (Follicle-stimulating hormone- FSH) είναι αυξημένος [Callahan TL et al, 2009 ]. Επιπρόσθετα, το γεγονός ότι οι περισσότερες γυναίκες με PCOS εμφανίζουν αντίσταση στην ινσουλίνη, ίσως, να συμβάλει στην αυξημένη παραγωγή ανδρογόνων. Οι γυναίκες με PCOS έχουν αυξημένα επίπεδα ινσουλινομιμητικού αυξητικού παράγοντα (Insulin-like growth factor-IGF), ο οποίος σε συνδυασμό με την ωχρινοτρόπο ορμόνη διεγείρουν τα κύτταρα της θήκης των ωοθηκών για την παραγωγή αυξημένων επιπέδων ανδρογόνων [Katz VL et al, 2007].

## **1.5 ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ- ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑ**

Το σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών είναι μία συγγενής ανωμαλία που χαρακτηρίζεται από έκκριση ανδρογόνων πέραν των φυσιολογικών επιπέδων. Οι κλινικές εκδηλώσεις του συνδρόμου εμφανίζονται από νωρίς και κατά κανόνα στην αρχή της ήβης [Rosenfield RL et al, 2007 , Buggs C et al, 2005 ]. Η ακριβής αιτιολογία για την εμφάνιση υπερανδρογονισμού παραμένει άγνωστη. Παρακάτω ακολουθούν οι κυριότεροι παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση του συνδρόμου, οι οποίοι έχουν αναφερθεί στη βιβλιογραφία.

### **1.5.1 Γενετικοί παράγοντες**

Η εμφάνιση του συνδρόμου σε μέλη της ίδιας οικογένειας και η μεταβίβαση από γενιά σε γενιά, θέτει το θέμα της κληρονομικότητας και της γενετικής προδιάθεσης. Πιο συγκεκριμένα, η εμφάνιση υπερανδρογονισμού σε συγγενείς πρώτου βαθμού γυναικών με PCOS, τόσο αρσενικού όσο και θηλυκού φύλου, καθώς και η εμφάνιση κοινών συμπτωμάτων του συνδρόμου μόνο ανάμεσα σε μονοζυγωτικά δίδυμα και όχι σε διζυγωτικά, υπογραμμίζουν το ρόλο των γενετικών παραγόντων στην εμφάνιση του συνδρόμου [Kurzrock R et al, 2007 , Vink JM et al, 2006 ]. Το 70% περίπου της παρατηρούμενης ποικιλομορφίας στην παθογένεια του συνδρόμου αποδίδεται σε γενετικές επιρροές [Rosenfield RL et al, 2007 ]. Κάποια γονίδια, που ίσως εμπλέκονται στην παθογένεια του συνδρόμου, έχουν ταυτοποιηθεί, συμπεριλαμβανομένων αυτών που είναι υπεύθυνα για τη βιοσύνθεση και τη δράση των ανδρογόνων, αυτών που συσχετίζονται με την αντίσταση στην ινσουλίνη, καθώς και αυτών που κωδικοποιούν φλεγμονώδεις λιποκυτταροκίνες [Deligeoroglou E et al, 2009 ]. Επιπρόσθετα, κάποιες μελέτες έχουν βρει συσχετίσεις ανάμεσα σε πολυμορφισμούς γονιδίων υπεύθυνων για τη λιπώδη μάζα και την παχυσαρκία και σε κλινικά και ορμονολογικά χαρακτηριστικά γυναικών με PCOS [Kowalska I et al, 2009 ].

### 1.5.2 Προγεννητικοί παράγοντες

Το ενδομήτριο περιβάλλον μπορεί, εξίσου, να συμβάλει στην εμφάνιση υπερανδρογονισμού και συνδρόμου πολυκυστικών ωοθηκών. Υπάρχουν ενδείξεις ότι η προγεννητική έκθεση σε ανδρογόνα μπορεί να οδηγήσει στην εμφάνιση PCOS, κυρίως ως αποτέλεσμα της συγγενούς υπερπλασίας των επινεφριδίων [Barnes RB et al, 1994 , Franks Set al, 2006 ]. Σε κορίτσια, που έχουν γεννηθεί από μητέρες που υποβλήθηκαν σε εξωσωματική γονιμοποίηση, έχουν βρεθεί υψηλότερα επίπεδα DHEA-S και LH την περίοδο της ήβης, γεγονός που έχει αναφερθεί ότι ίσως συμβάλει στη μετέπειτα εμφάνιση του συνδρόμου [Ceelen M et al, 2008 ]. Τέλος, έχει προταθεί στη βιβλιογραφία ότι η αυξημένη διάρκεια κύησης και το αυξημένο σωματικό βάρος της μητέρας αποτελούν παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση PCOS. Η πρώτη μπορεί να οδηγήσει σε διαταραγμένο έλεγχο της έκκρισης LH από τον υποθάλαμο, ενώ το δεύτερο μπορεί να οδηγήσει στην εμφάνιση παχυσαρκίας και σε αυξημένες συγκεντρώσεις LH στο αίμα [Cresswell JL et al, 1997 , Abbott DH et al, 2002 ,Alvarez-Blasco F et al, 2006 ].

### 1.5.3 Περιβαλλοντικοί παράγοντες

Οι περιβαλλοντικοί παράγοντες φαίνεται ότι κατέχουν σημαντικό ρόλο στην εμφάνιση του συνδρόμου πολυκυστικών ωοθηκών. Ο σύγχρονος τρόπος ζωής στις αναπτυγμένες χώρες χαρακτηρίζεται από χαμηλή ενεργειακή δαπάνη και υψηλή ενεργειακή πρόσληψη και προωθεί το θετικό ισοζύγιο ενέργειας. Παρόλα αυτά, ίσως υπάρχουν κι άλλοι περιβαλλοντικοί παράγοντες πέραν από τη διατροφή και τα επίπεδα σωματικής δραστηριότητας, μη πλήρως κατανοητοί που μπορεί να συμβάλλουν στην παθογένεια του συνδρόμου (για παράδειγμα έκθεση σε περιβαλλοντικές τοξίνες) [Diamanti-Kandarakis E et al, 2006 ].

**Διατροφή και παχυσαρκία:** Δεν υπάρχουν αμφιβολίες ότι οι διατροφικοί παράγοντες αλληλεπιδρούν με τις πιθανές γενετικές επιρροές και επηρεάζουν με αυτό τον τρόπο το φαινότυπο των γυναικών με PCOS. Η διατροφή είναι ο

κυριότερος καθοριστικός περιβαλλοντικός παράγοντας που φαίνεται να εμπλέκεται στην παθογένεια του συνδρόμου. Η αυξημένη πρόσληψη θερμίδων που οδηγεί στην παχυσαρκία φαίνεται να έχει επιβαρυντικές συνέπειες [Diamanti-Kandarakis E et al, 2012 ]. Οι κλινικές εκδηλώσεις και οι βιοχημικές ανωμαλίες του συνδρόμου επηρεάζονται από το υπέρβαρο και την παχυσαρκία [Franks S et al, 1995 , Ehrmann DA et al, 2005 ]. Σε μία μελέτη, στην οποία συμμετείχαν 300 γυναίκες με PCOS, ο επιπολασμός της υπερτρίχωσης και της ωοθηκικής δυσλειτουργίας βρέθηκε στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερος στις υπέρβαρες και παχύσαρκες γυναίκες, εν συγκρίσει με τις γυναίκες φυσιολογικού βάρους [Kiddy DS et al, 1990 ]. Όμως, σε μία άλλη μελέτη με μεγαλύτερο δείγμα (650 γυναίκες με PCOS) τα αποτελέσματα ήταν αντικρουόμενα. Πιο συγκεκριμένα, βρέθηκε ότι η αύξηση του σωματικού βάρους δεν σχετίζεται με επιδείνωση των μεταβολικών δεικτών. Η ινσουλινοευαισθησία\_συσχετίστηκε αρνητικά με το Δείκτη Μάζας Σώματος (ΔΜΣ), ενώ τα επίπεδα ινσουλίνης πλάσματος νηστείας και μεταγευματικά συσχετίστηκαν θετικά με το ΔΜΣ [Holte J et al, 1994 , Dunaif A et al, 1997 ]. Επιπλέον, ο βαθμός του υπερανδρογονισμού εμφανίζεται σε μεγαλύτερα επίπεδα σε υπέρβαρες γυναίκες με PCOS. Η υπερινσουλιναμία καταστέλλει την παραγωγή της SHBG από το ήπαρ [Singh A et al, 1990 ], οδηγώντας σε μεγαλύτερα επίπεδα ελεύθερης τεστοστερόνης. Η ολική τεστοστερόνη, όμως, συσχετίζεται θετικά με το ΔΜΣ [Conway GS et al, 1989 , Conway GS et al, 1993 ], αντανακλώντας, πιθανώς, την επίδραση της ινσουλίνης στην παραγωγή των ανδρογόνων από τα κύτταρα της θήκης των ωοθηκών. Η υπερινσουλιναμία θεωρείται, επίσης, ότι συμμετέχει στους παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς της ανωορρηξίας [Franks S et al, 2000 ]. Όπως έχει αναφερθεί παραπάνω, η ινσουλίνη είναι ικανή να μεγεθύνει την επίδραση της LH στην παραγωγή των ανδρογόνων από τα κύτταρα της θήκης και στη στεροϊδογένεση, που λαμβάνει χώρα στα κοκκιώδη κύτταρα. Το φαινόμενο, αυτό, συσχετίζεται με πρόωμη τελική διαφοροποίηση των κοκκιωδών κυττάρων [Willis DS et al, 1998 ] και σταματάει τη δημιουργία ωοθηλακίων. Η αντίσταση στην ινσουλίνη είναι ένα κοινό χαρακτηριστικό του συνδρόμου πολυκυστικών ωοθηκών, αλλά σε καμία περίπτωση δεν είναι μη αναστρέψιμη [Franks S et al, 2008 ]. Παρόλο που στις περισσότερες γυναίκες με PCOS υπάρχει μία κύρια διαταραχή των ωοθηκών, υπάρχει [Legro RS et al, 1995 ] ξεκάθαρα μία σημαντική αλληλεπίδραση ανάμεσα στην αντίσταση στην



ινσουλίνη/υπερινσουλιναϊμία με την ωθητική δυσλειτουργία [Abbott DH et al, 2002 ]. Τέλος, δεν υπάρχουν ενδείξεις ότι η σύσταση της διατροφής σε μακροθρεπτικά συστατικά επηρεάζει την εμφάνιση μεταβολικών και αναπαραγωγικών διαταραχών σε γυναίκες με PCOS [Moran LJ et al, 2009 ].

#### AGEs και ενδοκρινικοί διαταράκτες:

Ένας άλλος παράγοντας κινδύνου που έχει αναφερθεί στη βιβλιογραφία είναι η κατανάλωση τροφίμων υψηλής περιεκτικότητας σε τελικά προϊόντα προχωρημένης γλυκοζυλίωσης (Advanced glycated end products-AGEs) [Diamanti-Kandarakis E et al, 2012 ]. Τα AGEs είναι τα τελικά προϊόντα μίας χημικής αντίδρασης στον οργανισμό (Maillard reaction), όπου η καρβονυλομάδα των υδατανθράκων αντιδρά με ενζυματικά με αμινοξέα των πρωτεϊνών, όπως η λυσίνη και η αργινίνη [Henle T et al, 2003 , John WG et al, 1993]. Μπορούν να παραχθούν ενδογενώς και εξωγενώς. Η ενδογενής παραγωγή των AGEs γίνεται μέσω χημικών αντιδράσεων και σχετίζεται συχνά με αυξημένα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα. Οι εξωγενείς πηγές είναι το κάπνισμα και η διατροφή. Στο φαγητό δημιουργούνται κατά τη διάρκεια της συσκευασίας και της μαγειρικής [Nicholl ID et al, 1998 , O'Brien Jet al, 1989 ]. Τα αποτελέσματα μίας πρόσφατης μελέτης έδειξαν ότι γυναίκες με PCOS (μη παχύσαρκες και νορμογλυκαιμικές) είχαν υψηλότερα επίπεδα γλυκο-τοξινών και AGEs, σε σχέση με τις υγιείς γυναίκες που συμμετείχαν στη μελέτη ως ομάδα ελέγχου. Το γεγονός, αυτό, σχετίστηκε θετικά με δείκτες ινσουλινοαντίστασης και με την παρουσία υπερανδρογοναιμίας [Diamanti-Kandarakis E et al, 2005 ].

Η έκθεση σε ενδοκρινικούς διαταράκτες (για παράδειγμα βισφαινόλη A), ίσως, με τη σειρά της εμπλέκεται στην παθογένεια του συνδρόμου και επιδεινώνει τα κλινικά του χαρακτηριστικά [Diamanti-Kandarakis E et al, 2012 ]. Οι ενδοκρινικοί διαταράκτες βρίσκονται στο περιβάλλον, στα τρόφιμα και σε βιομηχανικά προϊόντα και εμπλέκονται στη βιοσύνθεση, στο μεταβολισμό και στη δράση των ορμονών, οδηγώντας σε διαταραχή της φυσιολογικής ομοιόστασης του οργανισμού [Diamanti-Kandarakis E et al, 2009 ]. Οι γυναίκες με PCOS έχει βρεθεί ότι έχουν υψηλότερα επίπεδα βισφαινόλης A στο αίμα σε σχέση με τις γυναίκες χωρίς PCOS [Takeuchi T et al, 2004 ] και τα αυξημένα επίπεδα τεστοστερόνης στο αίμα

σχετίστηκαν με μειωμένη κάθαρση αυτού του ενδοκρινικού διαταράκτη από τον οργανισμό [Takeuchi T et al, 2009 ].

Παρόλο που δεν έχει βρεθεί ξεκάθαρη και άμεση σχέση αιτίας-αποτελέσματος μεταξύ της έκθεσης σε ενδοκρινικούς διαταράκτες και AGEs και του συνδρόμου πολυκυστικών ωοθηκών, είναι ένας τομέας που χρήζει περαιτέρω διερεύνησης [Norman RJ et al, 1995 ].

#### **1.5.4 Άλλοι παράγοντες**

Κάποιοι άλλοι παράγοντες που έχουν αναφερθεί στη βιβλιογραφία ότι ίσως αυξάνουν την πιθανότητα εμφάνισης του συνδρόμου είναι τόσο το χαμηλό, όσο και το υψηλό βάρος γέννησης (>3,9 κιλά), το βάρος της μητέρας, η συγγενής αρρενοποίηση, η πρώιμη εμφάνιση τριχοφυΐας του εφηβαίου (πριν από την ηλικία των 8 ετών), η μελανίζουσα ακάνθωση, η ακμή, η απουσία ωορρηξίας και οι πολυκυστικές ωοθήκες [ Rosenfield RL et al, 2007 , Cresswell JL et al, 1997 ].

### **1.6 ΚΛΙΝΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ**

Όπως έχει αναφερθεί παραπάνω, τα κριτήρια που χρησιμοποιούνται για τη διάγνωση του συνδρόμου πολυκυστικών ωοθηκών συμπεριλαμβάνουν τον υπερανδρογονισμό (κλινικά ή βιοχημικά προσδιοριζόμενο), τις διαταραχές της ωορρηξίας και/ή την ύπαρξη πολυκυστικών ωοθηκών. [Katz VL et al, 2007 ]

#### **1.6.1. Βιοχημική υπερανδρογοναιμία και υπερανδρογονισμός**

Η υπερανδρογοναιμία εκτιμάται από την κλινική εικόνα, από τη μέτρηση των ανδρογόνων στον ορό ή και από τα δύο. Ο υπερανδρογονισμός διαγιγνώσκεται με την υποκειμενική εκτίμηση των δερματικών εκδηλώσεων της αυξημένης δραστηριότητας των ανδρογόνων, όπως η υπερτρίχωση, η ακμή, ιδιαίτερα στις νέες γυναίκες, και η ανδρικού τύπου αλωπεκία, που είναι πλέον εμφανής στις

ηλικιωμένες γυναίκες. Το κύριο, όμως, σύμπτωμα που ελέγχεται είναι η υπερτρίχωση, η οποία εκτιμάται με μια ημιποσοτική μέθοδο, το δείκτη Ferriman-Gallewey [Ferriman D et al, 1961 ]. Πρέπει να σημειωθεί ότι η βαθμολόγηση της υπερτρίχωσης είναι υποκειμενική και, επομένως, είναι δυνατό να υποεκτιμηθεί η υπερανδρογοναιμία. Πρέπει, ακόμη, να σημειωθεί ότι η αξιολόγηση της υπερτρίχωσης ποικίλει ευρύτατα στις διάφορες εθνικές ομάδες. Έτσι, τα φυσιολογικά όρια πρέπει να τίθενται ξεχωριστά για κάθε πληθυσμό. Η βιοχημική υπερανδρογοναιμία εκτιμάται, συνήθως, με τη μέτρηση των τιμών της ολικής τεστοστερόνης και τον προσδιορισμό των επιπέδων της σφαιρίνης που δεσμεύει τις ορμόνες του φύλου (SHBG). Οι δύο αυτές μετρήσεις μπορούν να μας δώσουν τις τιμές του δείκτη ελεύθερων ανδρογόνων (FAI). Οι μέθοδοι που χρησιμοποιούνται για τον προσδιορισμό της ολικής τεστοστερόνης δεν είναι αξιόπιστες. Ραδιοανοσολογικοί προσδιορισμοί, με τους οποίους μετρούνται τα επίπεδα της ελεύθερης τεστοστερόνης άμεσα, είναι, επίσης σημαντικά αναξιόπιστοι και δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται [Venmeulen A et al, 1999 ]. Μέχρι να αναπτυχθούν ακριβέστερες μέθοδοι της ολικής και της ελεύθερης τεστοστερόνης, πολλοί ερευνητές θεωρούν ότι η αποτυχία ανίχνευσης βιοχημικής ή κλινικής υπερανδρογοναιμίας δεν πρέπει να αποκλείει την διάγνωση του συνδρόμου των πολυκυστικών ωοθηκών, εφόσον υπάρχουν άλλα κλινικά σημεία.

### **1.6.2 Χρόνια ολιγοθυλακιορρηξία ή ανωθυλακιορρηξία**

Η διάγνωση της χρόνιας ολιγοθυλακιορρηξίας ή ανωθυλακιορρηξίας είναι ευκολότερη από εκείνη της υπερανδρογοναιμίας, λόγω των εμφανέστερων κλινικών σημείων, όπως η ολιγομηνόρροια ή η αμηνόρροια, που ποικίλουν στη διάρκειά τους. Ως ολιγομηνόρροια ορίζεται η εμφάνιση λιγότερων από οκτώ αιμορραγικών επεισοδίων το χρόνο, ή εμμηνορρυσιακοί κύκλοι σε διάστημα μεγαλύτερο των 35 ημερών, ενώ αμηνόρροια είναι η απουσία έμμηνου ρύσεως για διάστημα μεγαλύτερο των έξι μηνών. Σημειώνεται, πάντως, ότι φυσιολογικοί εμμηνορρυσιακοί κύκλοι (22-35 ημέρες) δεν αποκλείουν τη χρόνια

ανωθυλακιορρηξία , εφόσον δεν υπάρχει προσδιορισμός των επιπέδων της προγεστερόνης ορού κατά τη διάρκεια της εκκριτικής φάσης του κύκλου [Dewailly D. et al, 2005 ].

### **1.6.3 Πολυκυστική μορφολογία των ωοθηκών στο υπερηχογράφημα**

Η χρησιμοποίηση, τα τελευταία χρόνια, υπερηχογράφων με κολπικές κεφαλές υψηλής συχνότητας, έχει αυξήσει τις δυνατότητες για τη λεπτομερή μελέτη των διαστάσεων και της μορφολογίας των ωοθηκών. Προηγούμενες εκτιμήσεις των ωοθηκών, που βασίζονταν στο διακοιλιακό υπερηχογράφημα, έχουν αναθεωρηθεί με τη χρήση των διακολπικών τεχνικών. Σύμφωνα με τα κριτήρια του 2003, η πολυκυστική μορφολογία των ωοθηκών ορίζεται από την παρουσία 12 ή περισσότερων ωοθυλακίων, διαμέτρου 2-9 mm, και από τον αυξημένο όγκο των ωοθηκών (>10cm<sup>3</sup>), στην πρώιμη παραγωγική φάση του κύκλου. Μολονότι υπάρχουν και άλλες χαρακτηριστικές εκδηλώσεις, δόθηκε προτεραιότητα στον αριθμό των ωοθυλακίων και στον όγκο των ωοθηκών, δεδομένου ότι και τα δύο μετρούνται άμεσα και αποτελούν το κλειδί για την πολυκυστική μορφολογία των ωοθηκών. Η εκτίμηση της πολυκυστικής μορφολογίας των ωοθηκών στα κορίτσια εφηβικής ηλικίας πρέπει να στηρίζεται μόνο στον όγκο των ωοθηκών, καθώς το κριτήριο του αριθμού των ωοθυλακίων είναι λιγότερο αξιόπιστο στο διακοιλιακό υπερηχογράφημα, ιδιαίτερα σε παχύσαρκα άτομα. Το όριο των 10cm<sup>3</sup> των ενηλίκων είναι κατάλληλο και για τα νεαρά κορίτσια, ύστερα από την εμμηναρχή. Οι μετρήσεις των επιπέδων της αντιμυλλεριανής ορμόνης του ορού (AMH), η οποία εκκρίνεται από τα κύτταρα της κοκκιώδους στιβάδας των αναπτυσσόμενων ωοθυλακίων, αναφέρονται ως δυνητικό υποκατάστατο του υπερηχογραφήματος, καθώς οι τιμές της ορμόνης αυτής παρουσιάζουν στενή συσχέτιση με τον αριθμό των ωοθυλακίων. Οι μετρήσεις της AMH αυξάνουν τη δυνατότητα διάγνωσης του συνδρόμου των πολυκυστικών ωοθηκών, ιδιαίτερα στις περιπτώσεις όπου δεν μπορεί να γίνει υπερηχογράφημα ή δεν υπάρχει το κατάλληλο μηχάνημα [Pigny P et al, 2006 ].

Παρόλα αυτά έχει προσδιοριστεί ένα ευρύ φάσμα κλινικών εκδηλώσεων, τα οποία μπορούν να προδιαθέσουν τους επιστήμονες υγείας για την παρουσία του συνδρόμου. Αρχικά, τα πιο εμφανή κλινικά χαρακτηριστικά του συνδρόμου είναι τα δερματολογικά προβλήματα που εμφανίζονται. Έχει αναφερθεί ότι η υπερτρίχωση, η ακμή που χαρακτηρίζεται από πολύμορφο εξάνθημα, η αλωπεκία ανδρικού τύπου και η μελανίζουσα ακάνθωση (πρόκειται για δερματολογική εκδήλωση με σκούρο, παχύ και μαλακό δέρμα που παρατηρείται σε διάφορες πτυχές του σώματος) παρατηρούνται στο 73,9%, στο 53,3%, στο 34,8% και στο 5,3% των γυναικών με PCOS, αντίστοιχα [Ozdemir S et al, 2010 ]. Η υπερτρίχωση, συγκεκριμένα, εμφανίζεται σε μικρότερο ποσοστό σε γυναίκες από την Ανατολική Ασία και στις έφηβες. Περίπου το 60% των γυναικών αναφέρουν διαταραχές στην ωορρηξία (για παράδειγμα αμηνόρροια, ολιγομηνόρροια, μηνορραγία και υπογονιμότητα). Επιπλέον, το 50-60% των γυναικών είναι παχύσαρκες [Buggs C et al, 2005 , Stankiewicz M et al, 2006 ]. Επίσης μπορεί να εμφανιστεί λιπαρότητα δέρματος που οφείλεται στην αυξημένη παραγωγή σμήγματος (λιπαρά οξέα, τριγλυκερίδια, σκουαλένιο) και δασυτριχισμός. Όμως, μόνο το 30% των γυναικών με PCOS εμφανίζουν συνδυασμό όλων των κλινικών χαρακτηριστικών που έχουν συσχετιστεί με το σύνδρομο [Buggs C et al, 2005 ].



**Εικόνα 4** Κλινικά χαρακτηριστικά PCOS (μελανίζουσα ακάνθωση)

Μία από τις πρόσφατα ανακαλυφθείσες ενδείξεις υπερανδρογονισμού είναι η πρόωμη εμφάνιση τριχοφυΐας του εφηβαίου και συνεπώς συσχετίζεται με τη σειρά

της με αυξημένη πιθανότητα εμφάνισης του συνδρόμου [Rosenfield RL et al, 2007 ]. Μία μελέτη που έγινε σε έφηβες με PCOS έδειξε ότι το 9-26% των κοριτσιών βρισκόταν στο στάδιο της προεφηβείας (<13 ετών) όταν έγινε η πρώτη διάγνωση του συνδρόμου. Επιπρόσθετα, τα κορίτσια αυτά, συγκρινόμενα με τα κορίτσια που διαγνώστηκαν για πρώτη φορά στην εφηβεία, εμφάνισαν νωρίτερα τριχοφυΐα του εφηβαίου (8,73 έναντι 10,37 ετών) και ανάπτυξη του στήθους (8,76 έναντι 10,27 ετών). Όμως, η ηλικία εμμηναρχής, καθώς και τα κλινικά και τα βιοχημικά χαρακτηριστικά του συνδρόμου δεν φάνηκε να διαφέρουν ανάμεσα στις ομάδες των κοριτσιών, που διαγνώστηκαν για πρώτη φορά στην προ-εφηβεία και στην εφηβεία αντίστοιχα [Bronstein J et al, 2011 ].

Τέλος, αυτό που αξίζει να αναφερθεί είναι ότι ο φαινότυπος των γυναικών με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών διαφοροποιείται με την αύξηση της ηλικίας. Πιο συγκεκριμένα, στις γυναίκες νεαρής ηλικίας φαίνεται να κυριαρχούν οι αναπαραγωγικές διαταραχές (π.χ. διαταραχές της έμμηνου ρύσης), ενώ στις γυναίκες μεγαλύτερης ηλικίας οι μεταβολικές διαταραχές (π.χ. μεταβολικά νοσήματα, όπως ο σακχαρώδης διαβήτης) [Fauser BC et al, 2012 ].

### **1.7 ΣΧΕΤΙΖΟΜΕΝΕΣ ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΚΑΤΑΣΤΑΣΕΙΣ**

Οι γυναίκες με PCOS βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης διαφόρων κλινικών καταστάσεων, γεγονός που κρίνει επιτακτική την ανάγκη για πρόληψη, αναγνώριση και θεραπεία αυτών των επιπλοκών. Οι πιο συχνά εμφανιζόμενες κλινικές καταστάσεις, που συσχετίζονται με το σύνδρομο, αυτό, είναι η παχυσαρκία, η διαταραγμένη ανοχή στη γλυκόζη, η αντίσταση στην ινσουλίνη, η δυσλιπιδαιμία, οι καρδιαγγειακές παθήσεις, διάφορα άλλα γυναικολογικά προβλήματα, άπνοια ύπνου και ψυχολογικά προβλήματα.

### 1.7.1 Παχυσαρκία

Ο υπερανδρογονισμός που σχετίζεται με το σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών, στις περισσότερες περιπτώσεις, προκαλεί κεντρική παχυσαρκία με υψηλό λόγο περιφέρειας μέσης προς περιφέρεια ισχίου, ανεξάρτητα από το ΔΜΣ [Badawy A et al, 2011 , Pasquali Ret al, 1995 64, Yildirim B et al, 2003 ]. Η παχυσαρκία σχετίζεται με ανωορρηξία, αποβολές ή επιπλοκές της εγκυμοσύνης (για παράδειγμα προεκλαμψία που είναι μια σοβαρή και μια από τις συνηθέστερες επιπλοκές της εγκυμοσύνης, που μπορεί να επηρεάσει τη μητέρα, το παιδί ή και τους δύο. Προκαλεί κυκλοφορικά προβλήματα, όπως υψηλή πίεση, στη μητέρα και αναπτυξιακά προβλήματα στο μωρό και, φυσικά, αύξηση του λευκόματος των ούρων της γυναίκας και σακχαρώδη διαβήτη κύησης που αποτελεί μια ξεχωριστή κατηγορία σακχαρώδους διαβήτη και χαρακτηρίζεται από την εμφάνιση διαταραχής ανοχής στη γλυκόζη για πρώτη φορά κατά την κύηση.) [Boomsma CM et al, 2006 , Pasquali R et al, 2003 ]. Στις ΗΠΑ υπολογίζεται ότι περισσότερες από τις μισές γυναίκες με PCOS είναι παχύσαρκες [Stankiewicz M et al, 2006 ]. Έχει αναφερθεί στη βιβλιογραφία ότι το 29% των κοριτσιών με PCOS κάτω των 13 ετών και το 70% των κοριτσιών άνω των 13 ετών είναι παχύσαρκα [Bronstein J et al, 2011 ]. Τα δεδομένα από επιστημονικές μελέτες υποδεικνύουν ότι το υπέρβαρο και η παχυσαρκία συμβάλλουν στην αύξηση του βαθμού της έντασης των κλινικών και βιοχημικών παραμέτρων του συνδρόμου, συμπεριλαμβανομένων των μεταβολικών δυσλειτουργιών (για παράδειγμα δυσλιπιδαιμία, αντίσταση στην ινσουλίνη) και αναπαραγωγικές διαταραχές [Teede H et al, 2010 , Rosenfield RLet al, 2007 , . Pasquali Ret al, 1994 , Yildirim Bet al, 2003 , Legro RS et al, 2004 ].

### 1.7.2 Αντίσταση στην ινσουλίνη και διαταραχές στο μεταβολισμό της γλυκόζης

Η αντίσταση στην ινσουλίνη φαίνεται να εμφανίζεται στο 50-80% των γυναικών με PCOS, ενώ εμφανίζεται σε μεγαλύτερο βαθμό σε γυναίκες που είναι υπέρβαρες ή παχύσαρκες [Legro RS et al, 2004 ]. Επιπρόσθετα, τουλάχιστον 10% των γυναικών με

PCOS πιστεύεται ότι θα εμφανίσει σακχαρώδη διαβήτη [Ovalle F et al, 2002 ], ενώ κάποιοι ερευνητές αναφέρουν ότι το 40% των γυναικών με PCOS θα εμφανίσει σακχαρώδη διαβήτη στην ηλικία των 50 ετών. Από την άλλη, υπάρχει 25% πιθανότητα οι γυναίκες με PCOS που έχουν, αρχικά, φυσιολογικό μεταβολισμό γλυκόζης, να εμφανίσουν προβλήματα στο μεταβολισμό της γλυκόζης στα επόμενα τρία χρόνια [Pesant MH et al, 2011 ]. Παρόλα αυτά, δεν είναι πιθανό οι γυναίκες με PCOS και φυσιολογικό σωματικό βάρος να έχουν διαταραγμένη ανοχή στη γλυκόζη [ . Pasquali R et al, 2006 ]. Σε μία πρόσφατη μελέτη από την Ελλάδα [Trakakis E et al, 2012 ], ο επιπολασμός της διαταραγμένης ανοχής στη γλυκόζη, της διαταραγμένης γλυκόζης νηστείας και του σακχαρώδους διαβήτη τύπου II σε γυναίκες με PCOS ήταν 7,6%, 5,1% και 1,7% αντίστοιχα. Ο συνολικός επιπολασμός εμφάνισης διαταραχών στο μεταβολισμό της γλυκόζης ήταν 14,1%. Οι γυναίκες ηλικίας άνω των 30 ετών με PCOS, αυξημένο ΔΜΣ και αυξημένη περιφέρεια μέσης εμφάνιζαν σοβαρότερου βαθμού αντίσταση στην ινσουλίνη και μειωμένη ινσουλινοευαισθησία. Μία πρόσφατη μετά-ανάλυση 30 μελετών σε γυναίκες με PCOS επιβεβαίωσε ότι ο επιπολασμός της διαταραγμένης ανοχής στη γλυκόζη και του σακχαρώδους διαβήτη τύπου II είναι αυξημένος στις γυναίκες με PCOS, σε σχέση με εκείνες που δεν εμφανίζουν το σύνδρομο. Οι γυναίκες με PCOS φάνηκε να έχουν μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης των παραπάνω διαταραχών [ Moran LJ et al, 2010 ]. Η Αμερικάνικη Ένωση Διαβήτη (American Diabetes Association-ADA), υποστηρίζει ότι το σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών πρέπει να θεωρείται παράγοντας κινδύνου εμφάνισης σακχαρώδους διαβήτη [Diagnosis and classification of diabetes mellitus, Diabetes care., 2007 ]. Τέλος, σύμφωνα με την επίσημη θέση της Androgen Excess Society, που δημοσιεύτηκε το 2007, θα πρέπει όλες οι γυναίκες με PCOS να ελέγχονται για διαταραχές στο μεταβολισμό της γλυκόζης με μία δίωρη δοκιμασία ανοχής γλυκόζης (Oral Glucose Tolerance Test-OGTT), ανεξάρτητα από το ΔΜΣ. Οι γυναίκες με φυσιολογικό μεταβολισμό της γλυκόζης θα πρέπει να επαναλαμβάνουν τον έλεγχο τουλάχιστον μία φορά, κάθε δύο χρόνια. Αν υπάρχουν άλλοι παράγοντες κινδύνου, ο επανέλεγχος θα πρέπει να γίνεται πιο σύντομα. Οι γυναίκες με διαταραγμένη ανοχή στη γλυκόζη (Impaired Glucose Tolerance-IGT) πρέπει να ελέγχονται ετησίως για την εμφάνιση σακχαρώδους διαβήτη τύπου II [Salley KE et al, 2007 ].



### 1.7.3 Μεταβολικό σύνδρομο

Το μεταβολικό σύνδρομο είναι ένα σύνολο επιμέρους μεταβολικών διαταραχών, οι οποίες συμπεριλαμβάνουν την αυξημένη αρτηριακή πίεση ( $\geq 130/85$ ), αυξημένη περιφέρεια μέσης ( $>102$  cm για τους άνδρες,  $>88$  cm για τις γυναίκες), αυξημένα επίπεδα γλυκόζης νηστείας ( $\geq 100$  mg/dL), μειωμένα επίπεδα HDL χοληστερόλης και αυξημένα επίπεδα τριγλυκεριδίων ( $\geq 150$  mg/dL). Συσχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακών νόσων και εγκεφαλικού επεισοδίου. Έχει υποθεθεί ότι οι μεταβολικές δυσλειτουργίες που παρατηρούνται είναι απόρροια αντίστασης στη δράση της ινσουλίνης [Grundy SM et al, 2005]. Οι γυναίκες με PCOS έχουν 4 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα να εμφανίσουν μεταβολικό σύνδρομο, σε σχέση με εκείνες ίδιας ηλικίας χωρίς PCOS. Ακόμα και οι γυναίκες με ήπια εμφάνιση των χαρακτηριστικών του συνδρόμου πολυκυστικών ωοθηκών έχουν διπλάσιο κίνδυνο εμφάνισης μεταβολικού συνδρόμου [Carmina E et al, 2006]. Μια πρόσφατη ανασκόπηση που χρησιμοποίησε δεδομένα από 161 γυναίκες με PCOS βρήκε ότι το 43% εξ αυτών είχε μεταβολικό σύνδρομο. Οι γυναίκες με μεταβολικό σύνδρομο είχαν σημαντικά αυξημένα επίπεδα ελεύθερης τεστοστερόνης και μειωμένα επίπεδα SHBG, σε σχέση με εκείνες που δεν είχαν μεταβολικό σύνδρομο [Apridonidze T et al, 2005]. Επιπλέον, σε μία επιδημιολογική μελέτη από την Ελλάδα, συμμετείχαν 1500 γυναίκες (1223 με PCOS και 277 υγιείς). Ο επιπολασμός του μεταβολικού συνδρόμου βρέθηκε μεγαλύτερος στις γυναίκες με PCOS (15,8% έναντι 10,1%) [Panidis D et al, 2012]. Τα αποτελέσματα από πρόσφατες έρευνες δείχνουν ότι οι γυναίκες που δεν εμφανίζουν τον κλασικό φαινότυπο του συνδρόμου πολυκυστικών ωοθηκών (για παράδειγμα γυναίκες με υπερτρίχωση, πολυκυστικές ωοθήκες και με φυσιολογικά επίπεδα ανδρογόνων) έχουν μειωμένο μεταβολικό και καρδιαγγειακό κίνδυνο. Όμως, η παχυσαρκία, ίσως να αυξάνει την πιθανότητα οι γυναίκες με ήπια χαρακτηριστικά του συνδρόμου να αναπτύξουν μεταβολικές και καρδιαγγειακές επιπλοκές [Shannon M et al, 2012]. Τέλος, σε μία πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση βρέθηκε ότι οι γυναίκες με PCOS, μεταβολικό σύνδρομο ή/και σακχαρώδη διαβήτη τύπου II βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο

εμφάνισης καρδιαγγειακών νοσημάτων, σε σχέση με τις γυναίκες με PCOS που εμφανίζουν μεμονωμένους παράγοντες κινδύνου, όπως για παράδειγμα παχυσαρκία, κάπνισμα υπέρταση, δυσλιπιδαιμία, διαταραγμένη ανοχή στη γλυκόζη και παρουσία αγγειακής νόσου [Wild RA et al, 2010 ].

#### **1.7.4 Γυναικολογικά προβλήματα και υπογονιμότητα**

Το σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών είναι μία από τις πιο συχνές αιτίες ανωορρηξίας και υπογονιμότητας στις γυναίκες [ACOG Practice Bulletin No. 108,2009 ]. Το παρατηρούμενο εύρος στο είδος των διαταραχών της έμμηνου ρύσης και των αναπαραγωγικών προβλημάτων ανάμεσα στις γυναίκες με PCOS φαίνεται να οφείλεται σε παράγοντες που σχετίζονται με την ορμονική δυσλειτουργία και κυρίως στην παρουσία κεντρικής παχυσαρκίας. Η κεντρική παχυσαρκία συσχετίζεται με διαταραχές των ορμονών του φύλου και μεταβολική δυσλειτουργία και πιο συγκεκριμένα με αντίσταση στην ινσουλίνη και υπερινσουλιναίμια. Οι γυναίκες με κεντρική παχυσαρκία έχουν χαμηλότερες συγκεντρώσεις SHBG (sexhormone-bindingglobulin) στο αίμα σε σχέση με γυναίκες με περιφερική παχυσαρκία ταιριασμένες ως προς την ηλικία και το σωματικό βάρος. Τα χαμηλότερα επίπεδα της SHBG οδηγούν σε αυξημένες συγκεντρώσεις ελεύθερων ανδρογόνων, τα οποία μεταφέρονται σε κύτταρα-στόχους (για παράδειγμα στα κύτταρα της θήκης των ωοθηκών) [Pasquali R et al, 2006 ]. Επιπλέον, η αντίσταση στην ινσουλίνη και η υπερινσουλιναίμια μπορούν να συμβάλουν στην αυξημένη παραγωγή ανδρογόνων από τα κύτταρα της θήκης των ωοθηκών [Trakakis E et al, 2012 ]. Κατά συνέπεια, αναστέλλεται η ανάπτυξη και η ωρίμανση των ωοθηλακίων, διατηρώντας περαιτέρω την ανωορρηξία. Οι γυναίκες με PCOS και προβλήματα γονιμότητας συχνά χρειάζονται ιατρική βοήθεια για να τεκνοποιήσουν. Οι γυναίκες με PCOS που μένουν έγκυες βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης επιπλοκών. Μία πρόσφατη μετά-ανάλυση [Shannon M et al, 2012 ] επιδημιολογικών μελετών ανέλυσε τα δεδομένα από 720 έγκυες γυναίκες με PCOS και από 4505 έγκυες γυναίκες χωρίς PCOS. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι οι γυναίκες με PCOS είχαν στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερη πιθανότητα να εμφανίσουν σακχαρώδη διαβήτη

κύησης, υπέρταση που προκαλείται από την εγκυμοσύνη και προεκλαμψία καθώς και πρόωρο τοκετό. Επιπλέον, τα νεογνά των γυναικών με PCOS είχαν μεγαλύτερη πιθανότητα να μπουν σε θερμοκοιτίδα ή να πεθάνουν λίγους μήνες πριν ή μετά τη γέννηση [Boomsma CM et al, 2006 ]. Αυτό που έχει, όμως, ιδιαίτερη σημασία είναι ότι οι αλλαγές του τρόπου ζωής και κυρίως η απώλεια βάρους σε παχύσαρκες γυναίκες με PCOS και υπογονιμότητα έχουν σχετιστεί με χαμηλότερα επίπεδα ανδρογόνων στο αίμα, επανέναρξη της έμμηνου ρύσης και με καλύτερα αποτελέσματα στην προσπάθεια τεκνοποίησης [Kiddy DS et al, 1990 ].

### **1.7.5 Καρκίνος**

Η χρόνια ανωορρηξία και η έκθεση του οργανισμού σε οιστρογόνα στα πλαίσια της φαρμακευτικής αγωγής θέτουν τις γυναίκες με PCOS σε αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης [Kurzrock R et al, 2007 ] υπερπλασίας και καρκίνου του ενδομητρίου αντίστοιχα [de Franca Neto AH et al, 2010 ]. Σε μία πρόσφατη μελέτη ασθενών-μαρτύρων συμμετείχαν 156 γυναίκες με PCOS και 398 υγιείς γυναίκες (ταιριασμένες ως προς την ηλικία), με σκοπό να προσδιοριστεί ο επιπολασμός του καρκίνου του ενδομητρίου σε γυναίκες με PCOS. Όλες οι γυναίκες που συμμετείχαν στη μελέτη ήταν κάτω των 50 ετών. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι οι γυναίκες με PCOS είχαν 3-4 φορές αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του ενδομητρίου και στις περισσότερες η διάγνωση είχε γίνει πριν την ηλικία των 50 ετών. Ο κίνδυνος εμφάνισης καρκίνου του ενδομητρίου ήταν λίγο μικρότερος στις γυναίκες που δεν ήταν παχύσαρκες [Fearnley EJ et al, 2010 ]. Επιπλέον, μία συστηματική ανασκόπηση 8 μελετών ασθενών-μαρτύρων κατέληξε στο συμπέρασμα ότι οι γυναίκες με PCOS έχουν στατιστικά σημαντικά αυξημένη πιθανότητα εμφάνισης καρκίνου του ενδομητρίου και καρκίνου των ωοθηκών. Αντιθέτως, δεν βρέθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση με την εμφάνιση καρκίνου του μαστού [Chittenden BG et al, 2009 ].

### **1.7.6 Αποφρακτική άπνοια ύπνου**

Η αποφρακτική άπνοια ύπνου (Obstructive sleep apnea-OSA) χαρακτηρίζεται από χρόνιες διαταραχές του ύπνου εξαιτίας φραγμού των ανώτερων αεραγωγών, ο οποίος οδηγεί σε υποξία και σε μειωμένη διάρκεια ύπνου [Nitsche K et al, 2010]. Περίπου το 17% των ενηλίκων στις ΗΠΑ έχει OSA, ενώ υπολογίζεται ότι το ποσοστό αυτό ανέρχεται στο 41-58% σε άτομα που είναι παχύσαρκα [Tasali E et al, 2008]. Η μείωση της διάρκειας ύπνου σε λιγότερες από 5 ή 6 ώρες καθημερινά έχει αναφερθεί ότι θέτει τα άτομα σε αυξημένο κίνδυνο για παχυσαρκία, σακχαρώδη διαβήτη τύπου II και θάνατο [Ayas NT et al, 2003, Gottlieb DJ et al, 2005, Patel SR et al, 2004]. Η αποφρακτική άπνοια ύπνου εμφανίζεται συχνότερα στους άνδρες, παρά στις γυναίκες [Jordan AS et al, 2003] και παρατηρείται λιγότερο συχνά στις προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες σε σχέση με τις μετεμμηνοπαυσιακές [Young T et al, 2003, Bixler EO et al, 2001]. Κάποιες μελέτες, όμως, έχουν δείξει ότι οι προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με PCOS είχαν 30 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα να έχουν OSA, σε σχέση με παχύσαρκες γυναίκες χωρίς PCOS [Vgontzas AN et al, 2001] και να έχουν συμπτώματα, όπως για παράδειγμα υπνηλία κατά τη διάρκεια της ημέρας [Fogel RB et al, 2001]. Επιπλέον, πρόσφατα δεδομένα υποδεικνύουν ότι οι γυναίκες με PCOS και OSA έχουν μεγαλύτερη πιθανότητα να εμφανίσουν σακχαρώδη διαβήτη τύπου II, σε σχέση με τις γυναίκες που έχουν μόνο PCOS. Παρόλα αυτά, έχει αναφερθεί ότι οι γυναίκες με PCOS που λαμβάνουν αντισυλληπτικά χάπια από το στόματος είναι λιγότερο πιθανό να εμφανίσουν διαταραχές της αναπνοής κατά τη διάρκεια του ύπνου [Nitsche K et al, 2010].

### **1.7.7 Ψυχιατρικές διαταραχές**

Οι γυναίκες με PCOS φαίνεται να βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης συμπεριφορικών και ψυχολογικών διαταραχών, οι οποίες οδηγούν σε χαμηλή ποιότητα ζωής [Dokras A et al, 2011, Himelein MJ et al, 2006, Jones GL et al, 2008]. Μια μετά-ανάλυση 10 μελετών που διερεύνησε τα συμπτώματα κατάθλιψης σε 522

γυναίκες με PCOS και τα συνέκρινε με μία ομάδα ελέγχου (475 γυναίκες) έδειξε ότι οι γυναίκες με PCOS είχαν 4 φορές αυξημένο σκορ κατάθλιψης σε σχέση με την ομάδα ελέγχου<sup>94</sup>. Μία άλλη μελέτη κοορτής από τη Βραζιλία στην οποία συμμετείχαν 72 γυναίκες με PCOS κατέληξε στο 30 συμπέρασμα ότι το 58% των γυναικών εμφάνιζαν τουλάχιστον μία ψυχιατρική διαταραχή. Πιο συγκεκριμένα, το 78% των γυναικών είχαν προβλήματα με τη διάθεσή τους, το 26% είχε κατάθλιψη και το 11% είχε διπολική διαταραχή [Rassi A et al, 2010]. Οι αιτίες στις οποίες οφείλονται τα παραπάνω υψηλά ποσοστά παραμένουν άγνωστες. Όμως, πιθανώς συνδέονται με κάποιες από τις κλινικές εκδηλώσεις του συνδρόμου (για παράδειγμα υπερτρίχωση, ακμή, παχυσαρκία, υπογονιμότητα).

## **1.8 ANTIMETΩΠΙΣΗ**

Ο φαινότυπος της κάθε γυναίκας με PCOS καθορίζει το βαθμό δυσκολίας και τον τρόπο αντιμετώπισης του συνδρόμου. Οι κύριες κατευθύνσεις που υπάρχουν είναι οι αλλαγές στον τρόπο ζωής, η χορήγηση φαρμακευτικής αγωγής ή ο συνδυασμός των ανωτέρω.

### **1.8.1 Αλλαγές στον τρόπο ζωής**

Οι αλλαγές του τρόπου ζωής (ισορροπημένη διατροφή, σωματική δραστηριότητα, συμπεριφορικές αλλαγές και διατήρηση ενός υγιούς σωματικού βάρους) είναι μία από τις παρεμβάσεις σε υπέρβαρες και παχύσαρκες γυναίκες με PCOS που υποστηρίζεται από την επιστημονική κοινότητα και τη διεθνή βιβλιογραφία. Ένας “υγιεινός” τρόπος ζωής συμβάλλει στη μείωση του σωματικού βάρους και σπλαχνικού λίπους, μειώνει τα επίπεδα των ανδρογόνων και βελτιώνει την αντίσταση στην ινσουλίνη [Moran LJ et al, 2011].

**Απώλεια βάρους και σύσταση δίαιτας:** Η απώλεια βάρους, έστω και της τάξης του 5% του παρόντος σωματικού βάρους, φαίνεται να βελτιώνει τις ενδοκρινικές διαταραχές, να μειώνει τα επίπεδα των ανδρογόνων, να σταθεροποιεί την έμμηνο

ρύση και να αυξάνει την πιθανότητα ωορρηξίας και εγκυμοσύνης [Patel S M et al, 2006 ]. Επιπλέον, είναι πολύ σημαντική για τις γυναίκες εκείνες που φέρουν χαρακτηριστικά του μεταβολικού συνδρόμου, καθώς μέσω αυτής μειώνονται τα επίπεδα των λιπιδίων στο αίμα και ο κίνδυνος εμφάνισης καρδιαγγειακού επεισοδίου. Σύμφωνα με την ομόφωνη θέση της Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome Society ο συνδυασμός υποθερμιδικής διαίτας (500-1000 kcal/ημέρα θερμιδικό έλλειμμα, 30% ολικό λίπος, <10% κορεσμένο λίπος, πλούσια σε διαιτητικές ίνες, αμυλούχα τρόφιμα ολικής άλεσης, φρούτα και λαχανικά), άσκησης (30 λεπτά/ημέρα σωματική άσκηση μέτριας έντασης), διακοπής του καπνίσματος και συμπεριφορικών αλλαγών μειώνει τον κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακών νοσημάτων σε υπέρβαρες και παχύσαρκες γυναίκες με PCOS και πρέπει να αποτελεί θεραπεία πρώτης γραμμής [Wild RA et al, 2010 ]. Η απώλεια βάρους επίσης, έχει βρεθεί ότι μπορεί να βελτιώσει τα επίπεδα της γλυκόζης στο αίμα σε παχύσαρκες γυναίκες και να βελτιώσει την αντίσταση στην ινσουλίνη. Σύμφωνα με την επίσημη θέση της Androgen Excess Society για τη διαχείριση του διαταραγμένου μεταβολισμού της γλυκόζης σε γυναίκες με PCOS οι αλλαγές του τρόπου ζωής πρέπει να αποτελούν το πρώτο βήμα της αντιμετώπισης σε γυναίκες με PCOS και IGT, για την πρόληψη εμφάνισης σακχαρώδους διαβήτη τύπου II. Πιο συγκεκριμένα, συστήνεται η χορήγηση υποθερμιδικής διαίτας στις υπέρβαρες και παχύσαρκες γυναίκες με PCOS, με σκοπό την επίτευξη απώλειας βάρους (5-7% του παρόντος σωματικού βάρους) [Salley KE et al, 2007

Όσον αφορά στη σύσταση της διαίτας, μέχρι σήμερα δεν υπάρχουν ενδείξεις ότι η τροποποίησή της σε μακροθρεπτικά συστατικά προσφέρει επιπρόσθετα οφέλη σε σχέση με τις διαιτητικές παρεμβάσεις που συστήνονται για απώλεια βάρους στο γενικό πληθυσμό, 5, 15, 100 και αδιαμφισβήτητα, απαιτείται περαιτέρω διερεύνηση [50, Marsh K et al, 2005 ].

**Σωματική δραστηριότητα:** Αρκετές μελέτες έχουν προσπαθήσει να μελετήσουν το ρόλο της σωματικής δραστηριότητας στην αντιμετώπιση της παχυσαρκίας σε γυναίκες με PCOS [Bruner B et al, 2006 ]. Έχει φανεί ότι η σωματική δραστηριότητα μπορεί να προσφέρει επιπλέον οφέλη σε κλινικά χαρακτηριστικά του συνδρόμου, σε συνδυασμό με τον ενεργειακό περιορισμό μέσω της διατροφής. Η αύξηση των επιπέδων σωματικής δραστηριότητας συστήνεται σε γυναίκες με PCOS, παρόλο που

οι περισσότερες από τις διαθέσιμες μελέτες παρουσιάζουν περιορισμούς [Moran LJ et al, 2006 ]. Όμως, δεν υπάρχουν βιβλιογραφικά δεδομένα αναφορικά με το είδος, διάρκεια και συχνότητα της άσκησης που πρέπει να ακολουθούν οι γυναίκες με PCOS. Σύμφωνα με την επίσημη θέση της Androgen Excess Society για τη διαχείριση του διαταραγμένου μεταβολισμού της γλυκόζης σε γυναίκες με PCOS και την πρόληψη εμφάνισης σακχαρώδους διαβήτη, καλό θα είναι όλες οι γυναίκες με PCOS να ακολουθήσουν ένα δομημένο πρόγραμμα αλλαγών του τρόπου ζωής το οποίο αρχικά θα περιλαμβάνει τουλάχιστον 30 λεπτά άσκηση μέτριας έντασης 5 φορές την εβδομάδα [Salley KE et al, 2007 ].

Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες της Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome Society για την αντιμετώπιση της παχυσαρκίας σε γυναίκες με PCOS, που δημοσιεύτηκαν το 2009, οι αλλαγές του τρόπου ζωής πρέπει να χρησιμοποιούνται ως κύρια θεραπεία σε υπέρβαρες και παχύσαρκες γυναίκες με PCOS για την αντιμετώπιση των μεταβολικών διαταραχών [Moran LJ et al, 2009 ].

Τέλος, υπάρχει η πιθανότητα οι γυναίκες με PCOS να χρειαστούν φαρμακευτική αγωγή, όπως για παράδειγμα φάρμακα που βελτιώνουν την ινσουλινοευαισθησία (π.χ. μετφορμίνη) και φάρμακα που μειώνουν τα επίπεδα των λιπιδίων (π.χ. στατίνες) [Badawy A et al, 2011 , ACOG Practice Bulletin No. 108: ,2009 , Stankiewicz M et al, 2006 ]. Η βαριατρική χειρουργική είναι μία εναλλακτική λύση για τις νοσηρά παχύσαρκες γυναίκες με PCOS, με δεδομένο ότι οι αλλαγές στον τρόπο ζωής (διατροφή και σωματική δραστηριότητα) δεν ήταν αποτελεσματικές. Η βαριατρική είναι η επιστήμη που ασχολείται με τη νόσο της παχυσαρκίας και τη θεραπεία της.

### **1.8.2 Φαρμακευτική αγωγή**

Στις γυναίκες με PCOS χορηγούνται ποικίλα φάρμακα, όπως αντιδιαβητικά δισκία, στατίνες, αναστολείς αρωματάσης, γλυκοκορτικοειδή, γοναδοτροπίνες, αντιανδρογόνα, αντισυλληπτικά χάπια και άλλα, ανάλογα με το βαθμό σοβαρότητας των συμπτωμάτων που παρουσιάζει η κάθε γυναίκα [Badawy A et al, 2011 ]. Κύριος στόχος της φαρμακευτικής αγωγής είναι η διαχείριση των κλινικών

και μεταβολικών εκδηλώσεων του συνδρόμου. Παρακάτω αναφέρονται ενδεικτικά κάποια από τα φάρμακα αυτά, ομαδοποιημένα σύμφωνα με τους στόχους τους.

**α) Βελτίωση κλινικών χαρακτηριστικών:** Η θεραπεία των συμπτωμάτων που σχετίζονται με τα υψηλά επίπεδα ανδρογόνων και των κλινικών χαρακτηριστικών του συνδρόμου περιλαμβάνουν τη χορήγηση αντισυλληπτικών χαπιών από του στόματος, αντιανδρογόνων (για παράδειγμα σπιρονολακτόνης), τοπικής θεραπείας για την ακμή, καθώς και συνδυασμό αυτών. Η παράλληλη αποτρίχωση με laser ή με τη μέθοδο της ηλεκτρόλυσης είναι αποτελεσματική για την οριστική θεραπεία της υπερτρίχωσης. Επιπρόσθετα, η χρήση ήπιας δόσης αντισυλληπτικών χαπιών μπορεί να μειώσει την υπερτρίχωση, μέσω αρνητικής [Barnes RB et al, 1994 ]

**β) Διαχείριση διαταραχών μεταβολισμού της γλυκόζης:** Το πιο συχνά χορηγούμενο φάρμακο για τη αντιμετώπιση των διαταραχών στο μεταβολισμό της γλυκόζης και της αντίστασης στην ινσουλίνη σε γυναίκες με PCOS είναι η μετφορμίνη. Η μετφορμίνη είναι ένας αντιυπεργλυκαιμικός παράγοντας και δίνεται στους ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου II για την επίτευξη γλυκαιμικού ελέγχου. Η κύρια δράση της είναι η αναστολή της ηπατικής παραγωγής γλυκόζης και η αύξηση της ινσουλινοευαισθησίας στους περιφερικούς ιστούς [Grundy SM et al, 2002 ]. Η χρήση της μετφορμίνης έχει σχετιστεί με σταθεροποίηση του έμμηνου κύκλου και της ωορρηξίας και με μείωση των επιπέδων ανδρογόνων στην κυκλοφορία του αίματος [Sam S et al, 2004 ], μέσω ποικίλων δράσεων. Η μείωση των επιπέδων ινσουλίνης και η τροποποίηση της επίδρασής της στη βιοσύνθεση ανδρογόνων στις ωοθήκες, στον πολλαπλασιασμό των κυττάρων της θήκης και της ανάπτυξης του ενδομητρίου είναι κάποιες από αυτές. Επιπλέον, μία άλλη πιθανή και άμεση δράση της μετφορμίνης είναι η αναστολή της ωοθηκικής γλυκονεογένεσης, με αποτέλεσμα τη μειωμένη παραγωγή ανδρογόνων από τις ωοθήκες. Τέλος, η απώλεια βάρους ευνοείται από την ταυτόχρονη χορήγηση μετφορμίνης και παράλληλα φαίνεται να ενισχύει τα μεταβολικά της οφέλη. Πέραν από τη μετφορμίνη, έχουν χορηγηθεί σε γυναίκες με PCOS και άλλα αντιδιαβητικά δισκία, όπως για παράδειγμα οι θειαζολιδινεδιόνες (γλιταζόνες), οι οποίες συμβάλλουν στη αύξηση της περιφερικής ινσουλινοευαισθησίας. Όμως σε μία πρόσφατη ανασκόπηση που σύγκρινε 4 διαφορετικά αντιδιαβητικά δισκία (μετφορμίνη, ροσιγλιταζόνη, πιογλιταζόνη, d-



χειρο-ινοσιτόλη) που χορηγήθηκαν σε γυναίκες με PCOS, ολίγο/αμηνόρροια και υπογονιμότητα κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η μετφορμίνη είχε καλύτερα αποτελέσματα στη σταθεροποίηση της ωορρηξίας και αύξησε την πιθανότητα εγκυμοσύνης, σε σχέση με τα υπόλοιπα αντιδιαβητικά δισκία [Tang T et al, 2012 ].

**γ) Βελτίωση διαταραχών έμμηνου ρύσης:** Η επιλογή της κατάλληλης θεραπείας για τις διαταραχές της έμμηνου ρύσης εξαρτάται από τα συμπτώματα που αναφέρει η κάθε γυναίκα. Η κύρια θεραπεία για τη σταθεροποίηση του κύκλου είναι η λήψη ήπιας δόσης αντισυλληπτικών χαπιών. Δεν υπάρχουν επαρκή βιβλιογραφικά δεδομένα που να αναδεικνύουν ποια είναι τα πιο αποτελεσματικά αντισυλληπτικά χάπια. Όμως, η παρουσία άλλων κλινικών εκδηλώσεων του συνδρόμου (για παράδειγμα υπερτρίχωση, ακμή) πρέπει να ληφθεί υπόψη κατά την επιλογή των 34 αντισυλληπτικών χαπιών, για να μεγιστοποιηθεί το όφελος και να μειωθεί ο κίνδυνος εμφάνισης επιπλοκών. Επιπλέον, η αλληλεπίδραση της φαρμακευτικής αγωγής με άλλες κλινικές καταστάσεις και παράγοντες συμπεριφοράς (για παράδειγμα κάπνισμα) πρέπει, εξίσου, να αξιολογηθεί [Shannon M et al, 2012 ].

**δ) Θεραπεία υπογονιμότητας:** Οι γυναίκες με PCOS και υπογονιμότητα πρέπει να παραπέμπονται σε ειδικούς επιστήμονες υγείας για να αξιολογηθεί ο καλύτερος τρόπος επίτευξης μιας εγκυμοσύνης. Είναι απαραίτητο η γυναίκα να λάβει ακριβή πληροφόρηση για τους κινδύνους που φέρει η κάθε θεραπεία, καθώς και για τις παρενέργειες που μπορεί να προκαλέσει η φαρμακευτική αγωγή. Η αντιμετώπιση πρώτης γραμμής παραμένει η επαγωγή της ωορρηξίας με κιτρική κλομιφένη (clomiphene citrate), ενώ η εξωγενής χορήγηση γοναδοτροπίνης και η λαπαροσκοπική χειρουργική των ωοθηκών αποτελούν εναλλακτικές επιλογές [, Consensus Development Conference Practice Guideline Research Support , 2008 ]. Η αποκλειστική χορήγηση μετφορμίνης για τη θεραπεία της υπογονιμότητας έχει, επίσης, προταθεί, χωρίς, όμως, να υπάρχουν καλά σχεδιασμένες τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές που να υποστηρίζουν κάτι τέτοιο. Παρόλα αυτά, σε μία πρόσφατη μετά-ανάλυση [ACOG Practice Bulletin No. 108, 2009 ] επιδημιολογικών μελετών με συνολικό δείγμα 1639 γυναικών με PCOS κατέληξε στο συμπέρασμα ότι ο συνδυασμός κλομιφένης με μετφορμίνη σε παχύσαρκες γυναίκες με PCOS αύξησε σημαντικά τα ποσοστά εγκυμοσύνης [Creanga AA et al, 2008 ]. Επιπρόσθετα με τη

επαγωγή της ωορρηξίας, οι παχύσαρκες γυναίκες με PCOS που επιθυμούν να μείνουν έγκυες πρέπει να ενθαρρύνονται να μειώσουν το σωματικό τους βάρος και να αυξήσουν τα επίπεδα της σωματικής τους δραστηριότητας. επιπλοκές [Shannon M et al, 2012 ]. Τέλος, σε μία πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση βρέθηκε ότι οι γυναίκες με PCOS, μεταβολικό σύνδρομο ή/και σακχαρώδη διαβήτη τύπου II βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακών νοσημάτων, σε σχέση με τις γυναίκες με PCOS που εμφανίζουν μεμονωμένους παράγοντες κινδύνου, όπως για παράδειγμα παχυσαρκία, κάπνισμα υπέρταση, δυσλιπιδαιμία, διαταραγμένη ανοχή στη γλυκόζη και παρουσία αγγειακής νόσου [Wild RA et al, 2010 ].

## **Ο ΡΟΛΟΣ ΤΟΥ ΒΑΡΟΥΣ ΚΑΙ ΤΗΣ ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ ΣΤΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΠΟΛΥΚΥΣΤΙΚΩΝ ΩΟΘΗΚΩΝ**

### **2.1 Σχέση βάρους και PCOS**

Η πιο κοινή ενδοκρινική διαταραχή, το PCOS, εμφανίζεται όλο και πιο συχνά λόγω της αυξημένης ευαισθητοποίησης και της παγκόσμιας αύξησης του επιπολασμού του υπερβολικού βάρους και της παχυσαρκίας. Είναι μια ετερογενής διαταραχή που ήταν δύσκολο να καθοριστεί επειδή δεν υπάρχει ενιαία διαταραχή ή κάποιο διαγνωστικό τεστ για την ανίχνευση ύπαρξης του συνδρόμου. Το σύνδρομο μπορεί να διαγνωστεί από την παρουσία τουλάχιστον δυο από τα ακόλουθα:

- απουσία περιόδου (ολιγομηνόρροια ή αμηνόρροια) που σχετίζεται με μειωμένη ωορρηξία
- υπερανδρογοναιμία ή κλινικά χαρακτηριστικά περίσσειας ανδρογόνων εν απουσία άλλων υποκείμενων ασθενειών
- μη φυσιολογικό υπερηχογράφημα ωοθηκών με 12 ωοθυλάκια σε κάθε ωοθήκη, όπου το καθένα έχει διάμετρο από 2-9 mm ή αυξημένο όγκο ωοθηκών
- αυξημένη LH με αυξημένο λόγο LH/FSH.

Η συσχέτιση του συνδρόμου με τις ανωμαλίες του μεταβολικού συνδρόμου (κεντρική παχυσαρκία, δυσλιπιδαιμία, υπέρταση, δυσανεξία στην γλυκόζη) είναι υπεύθυνη για την σχέση του με τον σακχαρώδη διαβήτη τύπου II, την καρδιαγγειακή νόσο και την εμφάνιση ορμονικών καρκίνων στην μετέπειτα ζωή.

Η συχνότητα εμφάνισης του PCOS ποικίλλει μεταξύ διαφορετικών πληθυσμών όπως και η ισχύς της σύνδεσης του PCOS και της αντίστασης στην ινσουλίνη ή της παχυσαρκίας. Αυτές οι διαφορές οφείλονται σε γενετικούς παράγοντες ή σε διαφορές στον τρόπο ζωής. Όσο αναφορά την ύπαρξη PCOS σε νεαρές γυναίκες στην αναπαραγωγική ηλικία παρουσιάζονται διαφορές μεταξύ διαφορετικών πληθυσμών πχ. φυλετικές. Μια έρευνα στις ΗΠΑ έδειξε ότι ο επιπολασμός του PCOS για μαύρες και λευκές γυναίκες ήταν 8 και 4,8% αντίστοιχα. Τα χαρακτηριστικά του PCOS μπορεί να διαφέρουν μεταξύ διαφορετικών φυλετικών ομάδων λόγω διαφορών στην μάζα του σώματος, στις διατροφικές συνήθειες και στην άσκηση.

Η αντίσταση στην ινσουλίνη που είναι παρούσα σε γυναίκες με PCOS είναι ανεξάρτητη από την μάζα του σώματος. Ωστόσο η παχυσαρκία σε PCOS συνδέεται με μεγαλύτερη αντίσταση στην ινσουλίνη και μια υψηλότερη επίπτωση της δυσλιπιδαιμίας και του διαβήτη. Τουλάχιστον το 50% των γυναικών με PCOS είναι υπέρβαρες ή παχύσαρκες. Η κοιλιακή παχυσαρκία είναι επίσης κοινή σε PCOS. Ο κίνδυνος εμφάνισης δυσανεξίας στην γλυκόζη μεταξύ γυναικών με PCOS είναι 5-10 φορές μεγαλύτερος από τις φυσιολογικές καθώς και ο κίνδυνος εμφάνισης διαβήτη τύπου II στην μετέπειτα ζωή είναι αυξημένος κατά 7 φορές σε ασθενείς με PCOS σε σύγκριση με τις φυσιολογικές. Όπως και σε πληθυσμό που δεν πάσχει από PCOS έτσι και σε γυναίκες που πάσχουν η παχυσαρκία είναι συνδεδεμένη με ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, μειωμένη αδιπονεκτίνη και άλλες αλλαγές στις αδιποκίνες που εμπλέκονται στο μεταβολικό και καρδιαγγειακό σύνδρομο. Έχουν προταθεί διάφοροι μηχανισμοί για την αντίσταση στην ινσουλίνη στο σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών, όπως περιφερική στοχευμένη αντίσταση του ιστού, μειωμένη ηπατική κάθαρση η αυξημένη παγκρεατική ευαισθησία. Στην παχυσαρκία τα ελεύθερα λιπαρά οξέα και ο παράγοντας νέκρωσης όγκων TNF-α που κυκλοφορούν από τον λιπώδη ιστό ίσως παίζουν σημαντικό ρόλο στην παθογένεση της αντίστασης στην ινσουλίνη. Άλλες προ-φλεγμονώδεις κυτοκίνες είναι επίσης

αυξημένες συμπεριλαμβανομένης της ιντερλευκίνης 6 (IL-6) και της ιντερλευκίνης 18(IL-18) ΟΤΝF-a φαίνεται να σχετίζεται με καχεξία και η IL-6 με τον σακχαρώδη διαβήτη.

Όπως και στο μεταβολικό σύνδρομο και στον σακχαρώδη διαβήτη τύπου II η αδιπονεκτίνη του πλάσματος είναι μειωμένη και υπάρχει αυξημένη λεπτίνη και ρεισιστίνη. Η αδιπονεκτίνη είναι ορμόνη, η οποία εμπλέκεται στην ρύθμιση των επιπέδων της γλυκόζηςόπως και στον καταβολισμό των λιπαρών οξέων. Η λεπτίνη είναι πρωτεϊνική ορμόνη που ρυθμίζει την ενεργειακή πρόσληψη, συμπεριλαμβανομένης της όρεξης, της πείνας, του μεταβολισμού και της συμπεριφοράς. Η συγκέντρωση της κυκλοφορούσας λεπτίνης αυξάνονται αξιοσημείωτα στην παχυσαρκία, όπως φαίνεται από μελέτες σε ανθρώπους και αρκετά είδη παχύσαρκων ζώων. Πράγματι, στους ανθρώπους παρατηρείται υψηλή συσχέτιση ανάμεσα στο δείκτη μάζας-σώματος και την κυκλοφορούσα λεπτίνη. Επομένως, όσο μεγαλύτερο είναι το ποσοστό του λιπώδους ιστού, τόσο υψηλότερο είναι το επίπεδο της ορμόνης. Τα περισσότερα παχύσαρκα άτομα έχουν αυξημένα επίπεδα λεπτίνης, στοιχείο που υποδεικνύει ότι η παχυσαρκία είναι μια κατάσταση αντίστασης ως προς τη λεπτίνη για τα περισσότερα παχύσαρκα άτομα. Η ρεισιστίνη έχει δειχθεί ότι προκαλεί υψηλά επίπεδα κακής χοληστερόλης (χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη ή LDL), αυξάνοντας τον κίνδυνο καρδιακής νόσου.

Η παχυσαρκία έχει σημαντικές επιπτώσεις στις κλινικές εκδηλώσεις του συνδρόμου πολυκυστικών ωοθηκών. Οι ωοθηλακιορρηκτικές διαταραχές τείνουν να είναι πιο έντονες σε παχύσαρκες. Τα επίπεδα ανδρογόνων είναι υψηλότερα συμβάλλοντας στην υπερτρίχωση και στην μελανίζουσα ακάνθωση. Η παχυσαρκία είναι ξεκάθαρα καθοριστικός παράγοντας πολλών μακροχρόνιων επιπτώσεων του συνδρόμου όπως ανοχή/δυσανεξία στην γλυκόζη και κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου. Η αντίσταση στην ινσουλίνη και η παχυσαρκία είναι σημαντικοί παράγοντες για το αν οι ασθενείς θα εμφανίσουν χαρακτηριστικά μεταβολικού συνδρόμου.

Ο αυξημένος κίνδυνος εμφάνισης καρκίνου του ενδομητρίου σε ασθενείς με PCOS ίσως επίσης γίνεται πιο έντονος σε παχύσαρκους ασθενείς που εμφανίζουν αντίσταση στην ινσουλίνη. Επίσης οι ασθενείς με σύνδρομο πολυκυστικών

ωοθηκών σε εγκυμοσύνη διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης διαβήτη κύησης.

## **2.2 Ο ρόλος της διατροφής στο PCOS**

Όπως αναφέρθηκε και παραπάνω, οι ασθενείς με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών δεν είναι πάντα υπέρβαρες αλλά το σύνδρομο αυτό είναι ισχυρά συνδεδεμένο με την κοιλιακή παχυσαρκία και την αντίσταση στην ινσουλίνη. Αποτελεσματικές προσεγγίσεις διατροφής και άσκησης βελτιώνουν τις ενδοκρινικές λειτουργίες, την αναπαραγωγική λειτουργία και το καρδιομεταβολικό προφίλ κινδύνου, ακόμη και χωρίς σημαντική απώλεια βάρους. Πρόσφατες μελέτες μας επιτρέπουν να προβούμε σε συστάσεις σχετικά με την πρόσληψη μακροθρεπτικών συστατικών. Φαίνεται ότι το λίπος θα πρέπει να περιορίζεται στο 30% των συνολικών θερμίδων με χαμηλή αναλογία κορεσμένων λιπαρών οξέων. Υψηλή πρόσληψη υδατανθράκων χαμηλού GI (γλυκαιμικός δείκτης) συμβάλλει στην δυσλιπιδαιμία και στην αύξηση του σωματικού βάρους και διεγείρει την όρεξη για κατανάλωση υδατάνθρακα. Ο γλυκαιμικός δείκτης αποτελεί το εργαλείο που δείχνει πόσο γρήγορα ένα τρόφιμο αυξάνει το σάκχαρο αίματος και είναι μέτρο ποιότητας των υδατανθράκων. Τρόφιμα με υψηλό γλυκαιμικό δείκτη προκαλούν άμεση αντίδραση ινσουλίνης άρα απότομη και μεγάλη αύξηση του σακχάρου στο αίμα ενώ με χαμηλό αύξηση της ινσουλίνης και καλύτερο γλυκαιμικό έλεγχο. Η δίαιτα και η άσκηση πρέπει να είναι προσαρμοσμένες στις ανάγκες και στις προτιμήσεις του ατόμου. Η πρόσληψη των θερμίδων θα πρέπει να κατανέμεται μεταξύ πολλών γευμάτων την ημέρα. Χρήση φαρμάκων είτε για βελτίωση της ευαισθησίας στην ινσουλίνη ή για προώθηση της απώλειας βάρους δικαιολογούνται ως βραχυπρόθεσμο μέτρο και είναι πιο πιθανό να είναι επωφελής όταν χρησιμοποιείται από νωρίς σε συνδυασμό με δίαιτα και άσκηση.

## **2.3 Θερμιδικές απαιτήσεις και περιορισμοί**

Πολλές μελέτες σε υπέρβαρα και παχύσαρκα άτομα έδειξαν ευεργετικά αποτελέσματα, ακόμη και με μέτρια απώλεια βάρους (>5%) στην ευαισθησία στην

ινσουλίνη και στο προφίλ καρδιαγγειακού κίνδυνου. Σύμφωνα με έρευνες, υπάρχει κάθε λόγος να πιστεύουμε ότι τα οφέλη αυτά μπορούν να επεκταθούν σε γυναίκες με PCOS (Marsh και Brand-Miller 2005). Μελέτες σε ασθενείς με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών επιβεβαιώνουν ότι μέτρια απώλεια βάρους βελτιώνει την ανοχή/ δυσανεξία στην γλυκόζη, το προφίλ καρδιαγγειακού κίνδυνου και την αναπαραγωγική λειτουργία (Crosignani et al 2003.,Norman et al. 2004, Stamets 2004,Douglas et al. 2006). Μέτρια απώλεια βάρους που επιτυγχάνεται σε σύντομο χρονικό διάστημα ίσως μπορεί επίσης να βελτιώσει ορισμένες από τις ενδοκρινικές ανωμαλίες που σχετίζονται με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών:

Η υπερινσουλιναμία συμβάλλει τόσο στην αύξηση της παραγωγής ανδρογόνων σε απόκριση στην LH στην ωοθήκη καθώς επίσης και στην αύξηση των ελεύθερων ανδρογόνων από μείωση της SHBG. Η περιφερική αρωματοποίηση των ανδρογόνων σε οιστρογόνα προστίθεται στην σχετικά υψηλή οιστρογονική κατάσταση, η οποία μπορεί να αυξήσει τον μακροπρόθεσμο κίνδυνο ορισμένων μορφών καρκίνου, και να επιδεινώσει τις ενδοκρινικές ανωμαλίες που παρατηρούνται σε ασθενείς με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών. Σύντομες περίοδοι περιορισμού των θερμίδων μπορεί να οδηγήσουν σε μειωμένα επίπεδα των ανδρογόνων, και αυτό είναι επαρκές για να αποκατασταθεί σε ορισμένους ασθενείς η κανονική συχνότητα παλμών LH και να υπάρξει επακόλουθη αποκατάσταση της κανονικής εμμηνορροίας. Ωστόσο, η έκκριση της LH παραμένει μη φυσιολογική σε μερικούς ασθενείς που υποδηλώνει ότι μπορεί να έχουν εγγενείς ανωμαλίες στην λειτουργία του άξονα της υπόφυσης - ωοθήκης (Van Dam et al. 2002, 2004).

Η λεπτίνη είναι μια ορμόνη που παράγεται αποκλειστικά από τα λιποκύτταρα και είναι υπεύθυνη (σε φυσιολογική κατάσταση) για μειωμένη σίτιση, και ως εκ τούτου πρόσληψη ενέργειας, όταν ο οργανισμός έχει υψηλό ενεργειακό φορτίο. Επίσης, εμπλέκεται στη ρύθμιση της αναπαραγωγικής λειτουργίας και η μειωμένη παραγωγή λεπτίνης με την απώλεια βάρους μπορεί να βοηθήσει στην εξομαλύνση της αναπαραγωγικής λειτουργίας. Η γκρελίνη (ghrelin) είναι ένα ακυλιωμένο πεπτίδιο 28 αμινοξέων που εκκρίνεται από το στομάχι σε απόκριση επικείμενης σίτισης και αποτελεί ορεξιγόνο. Είναι ένα ενδογενές πρόσδεμα για τον υποδοχέα της αυξητικής ορμόνης (GHR). Έκκριση του πριν από τα γεύματα διεγείρει την

σίτιση, μειώνει την κατανάλωση ενέργειας και διεγείρει γαστρική κινητικότητα και την έκκριση οξέος. Αυξημένα επίπεδα γκρελίνης σε ασθενείς με PCOS μπορεί να είναι μέρος της ανώμαλης κατάστασης του ενεργειακού ισοζυγίου, καθώς και η ανωμαλία αυτή φαίνεται να αποκαθίσταται προς τα φυσιολογικά με περιορισμό των θερμίδων και απώλεια βάρους (Norman et al. 2004).

Στην διαιτητική/διατροφική διαχείριση, είναι σημαντικό να λαμβάνονται υπόψη οι εξατομικευμένες ατομικές απαιτήσεις σε θερμίδες. Η συνιστάμενη ημερήσια πρόσληψη για τις γυναίκες συνοψίζεται στον Πίνακα 1. Οι απαιτήσεις θερμίδων είναι υψηλότερες σε γυναίκες με μεγαλύτερη μάζα και αυξάνονται σε σχέση με την άσκηση.

Ηλικία (έτη)	Επίπεδο δραστηριότητας		
	Καθιστική ζωή	Ενδιάμεσο	Ενεργό
19-30	2.000	2.000- 2.200	2.400
31-50	1.800	2.000	2.200
>51	1.600	1.800	2.000- 2.200

**Πίνακας 3** Προτεινόμενη πρόσληψη θερμίδων για ενήλικες μη παχύσαρκες γυναίκες.

Οι τιμές βασίζονται σε ΔΜΣ 21,5 kg / m<sup>2</sup>, οι γυναίκες με υψηλότερο BMI έχουν μεγαλύτερη απαίτηση θερμίδων. Καθιστική είναι ισοδύναμο με την εκτέλεση των δραστηριοτήτων της καθημερινής ζωής. Μετρίως δραστήρια ισοδυναμεί με περπάτημα 1,5 - 3,0 μίλια ανά ημέρα σε 3 με 4 μίλια ανά ώρα. Ενεργός είναι ισοδύναμη με το περπάτημα πάνω από 3 μίλια ανά ημέρα στον ίδιο ρυθμό.

Έλλειμμα ενέργειας μπορεί να επιτευχθεί είτε με περιορισμό της πρόσληψης θρεπτικών συστατικών ή με αύξηση της δαπάνης θερμίδων. Η καλύτερη προσέγγιση είναι ένας συνδυασμός των δύο. Ένα καθημερινό θερμιδικό έλλειμμα μόλις 200 kcal / ημέρα θα αποτρέψει αύξηση του σωματικού βάρους και θα προωθήσει την απώλεια βάρους μακροπρόθεσμα. Ένα έλλειμμα 500 kcal / ημέρα είναι απαραίτητο για το μέσο άτομο να χάσει 0,5 kg / εβδομάδα, ενώ 1.000 kcal έλλειμμα απαιτούνται για 1 kg απώλεια βάρους / εβδομάδα. Αυτά τα ελλείμματα είναι συχνά

δύσκολο να επιτευχθούν στην πράξη, πράγμα που εξηγεί γιατί πολλοί ασθενείς θεωρούν ότι είναι δύσκολο να επιτευχθεί ικανοποιητική απώλεια βάρους.

Υπάρχει μια εντύπωση, αλλά δεν είναι σαφές από δημοσιευμένα στοιχεία, ότι οι γυναίκες με PCOS βρίσκουν πιο δύσκολο από ένα μέσο άτομο να χάσουν βάρος. Είναι σημαντικό να αναγνωρίσουμε ότι η βελτίωση της κοιλιακής παχυσαρκίας και της ευαισθησίας στην ινσουλίνη μπορεί να συμβεί χωρίς συνολική αλλαγή στο σωματικό βάρος. Ειδικότερα, η σύνθεση του σώματος των ασθενών οι οποίοι ασκούνται τακτικά μπορεί να αλλάξει με την αυξημένη μυϊκή μάζα σώματος και την μειωμένη μάζα λίπους, αλλά όχι με συνολική αλλαγή στο βάρος. Η αυξημένη μυϊκή μάζα σώματος αυξάνει την δαπάνη ενέργειας ηρεμίας και μπορεί να βοηθήσει στη βελτίωση ορμονικών και μεταβολικών παραμέτρων σε γυναίκες με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών. Ενώ τα οφέλη από μέτρια απώλεια βάρους έχουν γίνει ευρύτερα αντιληπτά τα τελευταία χρόνια, αυτό δεν πρέπει να μας εμποδίζει από την στόχευση σωματικού βάρους κοντά στο φυσιολογικό εφόσον αυτό είναι εφικτό. Για το σκοπό αυτό, η ποικιλία των διατροφικών επιλογών αυξάνεται.

### **2.3.1 Το λίπος και πρωτεΐνες στην διατροφή για ασθενείς με PCOS**

Το λίπος είναι το πιο πλούσιο σε ενέργεια μακροθρεπτικό συστατικό της διατροφής, αφού περιέχει 9 kcal/ g, σε σύγκριση με μόνο 4 kcal/ g για υδατάνθρακες και πρωτεΐνες. Επιπλέον, ο οργανισμός έχει μια πολύ μεγάλη ικανότητα να αποθηκεύει λίπος, ιδιαίτερα σε υπερινσουλιαιμικά άτομα. Πειράματα με υπερβολική λήψη λίπους έδειξαν ότι η περίσσεια λίπους μειώνει την οξείδωση των υδατανθράκων. Όταν οι υδατάνθρακες είναι σε περίσσεια ή οξειδώνονται ανεπαρκώς, ή εναπόθεση λίπους αυξάνεται μέσω de novo λιπογένεσης (σύνθεση λίπους από τον ίδιο τον οργανισμό). Σύγχρονες μελέτες δείχνουν ότι υψηλότερη πρόσληψη λίπους σχετίζεται με μειωμένη ευαισθησία σε ινσουλίνη, αλλά αυτή η σχέση οφείλεται κυρίως στην παχυσαρκία (Riccardi & Rivellese 2000, Vessby 2003). Σε αντίθεση, παρεμβατικές μελέτες έδειξαν ότι μια λογική αύξηση στη συνολική πρόσληψη λίπους (από 20% έως 40%) δεν είχε σημαντικό αντίκτυπο στην ευαισθησία στην



ινσουλίνη (Riccardi & Rivellese 2000). Ως εκ τούτου, μια πιθανή κριτική σχετικά με τις αρνητικές επιπτώσεις από δίαιτες χαμηλής περιεκτικότητας σε υδατάνθρακες και υψηλής σε πρωτεΐνες για την αύξηση της πρόσληψης λίπους μπορεί να μην ισχύει, τουλάχιστον σε βραχυπρόθεσμες παρεμβάσεις (McAuley et al., 2005).

Η αυξημένη κατανάλωση των ακόρεστων λιπαρών οξέων (MUFA) έχει αναφερθεί να βελτιώνει την ευαισθησία στην ινσουλίνη σε υγιείς (Vessby et al., 2001), σε παχύσαρκους και σε άτομα με σακχαρώδη διαβήτη τύπου II (Summers et al., 2003). Εντούτοις, τα ευεργετικά αποτελέσματα της παρατηρήθηκαν σε άτομα με <37% της συνολικής ενεργειακής πρόσληψης ως λίπος (Vessby et al. 2001). Μια πρόσφατη έρευνα (Κασίμ-Καράκας et al., 2004) επικεντρώθηκε σε μια διατροφή που συμπληρώνεται σε πολυακόρεστα λιπαρά οξέα (PUFA), τα οποία έχουν συσχετιστεί με θετικά οφέλη για την υγεία σε έναν μεγάλο αριθμό μελετών. Διαχείριση συμπληρωμάτων διατροφής με καρύδια για να αυξηθούν τα επίπεδα λινολεϊκού και λινολενικού οξέος, αύξησε σημαντικά τα επίπεδα της γλυκόζης, τόσο νηστείας όσο και κατά τη διάρκεια μιας δοκιμασίας ανοχής γλυκόζης. Μια εξήγηση μπορεί να είναι ότι η πρόσληψη συνολικού λίπους σε αυτή τη μελέτη ήταν >37% (39 + 1%). Δεν υπήρχε μεταβολή των επιπέδων της ινσουλίνης ή των αναπαραγωγικών ορμονών.

Οι μακριές αλυσίδες PUFAS, το εικοσαπεντανοϊκό οξύ και δεκαεξανοϊκό οξύ, τα οποία βρίσκονται στο ιχθυέλαιο έχουν ευεργετικές επιδράσεις στις μεταβολικές παραμέτρους σε ασθενείς με διαβήτη, αλλά συγκεκριμένα στοιχεία σχετικά με το PCOS δεν διατίθενται σε αυτό το στάδιο.

Ενώ η μεσογειακή διατροφή, που είναι πλούσια σε μονοακόρεστα λιπαρά οξέα (MUFA), έχει γίνει ευρέως αποδεκτή ως χρυσό πρότυπο υγιεινής διατροφής, τα οφέλη σε ασθενείς με PCOS δεν έχουν τεκμηριωθεί, αν και η μείωση της παχυσαρκίας και της αντίστασης στην ινσουλίνη έχει σημειωθεί σε Ιταλίδες σε σύγκριση με Αμερικανές ασθενείς με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών (Carmina 2006). Συνολικά, το διατροφικό λίπος δεν θα πρέπει να είναι περισσότερο από το 30% των θερμίδων της δίαιτας, με ένα μέγιστο του 10% των θερμίδων να προέρχονται από κορεσμένα λιπαρά. Ακόρεστα λίπη, τα οποία λόγω του συντονισμού στο μόριο μεταξύ διπλών δεσμών, συμπεριφέρονται σαν ακόρεστα

λίπη έχει πρόσφατα συνδεθεί με αυξημένο κίνδυνο ανωορρηκτικής υπογονιμότητας (Chavarro et al., 2007).

Οι δίαιτες που είναι είτε χαμηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά ή χαμηλής περιεκτικότητας σε υδατάνθρακες έχουν ως αποτέλεσμα, αναπόφευκτα, αυξημένο ποσοστό θερμίδων από λήψη πρωτεΐνης. Πρόσφατα στοιχεία δείχνουν ότι υψηλότερη πρόσληψη πρωτεΐνης βελτιώνει την απόκριση γλυκόζης και ινσουλίνης σε ένα φορτίο γλυκόζης (Gannon et al., 2003 & Farnsworth et al., 2003). Υψηλότερη πρόσληψη πρωτεΐνης, επίσης, αυξάνει τον κορεσμό και ίσως συμβάλλει στην αύξηση της θερμογένεσης καθώς μειώνεται το κοιλιακό λίπος. Η επαρκής πρόσληψη πρωτεΐνης είναι σημαντική για την προστασία άλιπης μάζας σώματος και την αύξηση της μυϊκής μάζας σε απόκριση στην άσκηση. Υπήρξαν πρόσφατες ανησυχίες για την υψηλή πρόσληψη κόκκινου κρέατος, όπως η επακόλουθη αύξηση των αποθηκών σιδήρου του σώματος που έχουν συνδεθεί με τον κίνδυνο ανάπτυξης διαβήτη τύπου II. Γενικότερα η διατροφή θα πρέπει να περιέχει 20% αυτών των θερμίδων ως πρωτεΐνη.

Η δυσλιπιδαιμία σε ασθενείς με PCOS είναι ένας σημαντικός καθοριστικός παράγοντας του μακροχρόνιου καρδιαγγειακού κίνδυνου. Συνήθως εκδηλώνεται με χαμηλή HDL-χοληστερόλη, όμως επειδή τα τριγλυκερίδια είναι συχνά σχετικά σε χαμηλά επίπεδα, συνήθως δεν εκφράζεται ένα πλήρως αθηρωματικό λιπιδικό προφίλ. Ανεπαίσθητες μεταβολές στο μέγεθος των σωματιδίων λιποπρωτεϊνών και αύξηση των υποκατηγοριών της LDL, II και IV, μπορεί να συμβάλει στην ευαισθησία στην μακροαγγειακή νόσο (Berneis et al., 2007). Συνδυασμός από του στόματος χορηγούμενων αντισυλληπτικών συμπεριλαμβανομένων αντιανδρογόνων με αιθινυλοιστραδιόλη χρησιμοποιείται συχνά για να επιτευχθεί έλεγχος του κύκλου, για να μειωθούν τα ανδρογονικά συμπτώματα, για την προστασία του ενδομητρίου, καθώς επίσης και για την αντισυλληπτική τους δράση. Η επίδρασή τους στην ανοχή γλυκόζης και το προφίλ των λιπιδίων είναι πολύπλοκη και αμφιλεγόμενη. Είναι σαφές ότι, σε ορισμένα άτομα, μπορεί να αυξήσουν την ανοχή στη γλυκόζη καθώς και τα κυκλοφορούντα επίπεδα τριγλυκεριδίων (Nader & Diamanti-Kanadarakis et al., 2007). Αυξημένο βάρος κατά τη διάρκεια της λήψης από του στόματος

αντισυλληπτικών μπορεί επίσης να έχει αρνητικές επιπτώσεις στο μακροχρόνιο καρδιαγγειακό κίνδυνο (Vrbikova et al. 2006).

Το δυσλιπιδαιμικό αποτέλεσμα της συνδυασμένης θεραπείας αντισύλληψης που λαμβάνεται από το στόμα εμποδίζεται από την ταυτόχρονη χρήση στατινών (αντιυπερλιπιδαιμικό φάρμακο) που επίσης μειώνει τη φλεγμονή χαμηλού βαθμού (αυξημένη C-αντιδρώσα πρωτεΐνη) που συχνά συνοδεύει το σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών (Banaszewska et al. 2007).

Μια πρόσφατη έκθεση δείχνει επίσης ότι οι στατίνες μπορούν να έχουν ευεργετικές επιδράσεις στο ενδοκρινικό προφίλ σε PCOS, μειώνοντας τα κυκλοφορούντα επίπεδα τεστοστερόνης (Duleba et al., 2006). Χαμηλή κυκλοφορία SHBG έχει υποστηριχθεί ως δείκτης για δυσλιπιδαιμία που σχετίζεται με την αντίσταση στην ινσουλίνη, συμπεριλαμβανομένου του PCOS (Chen et al., 2006), αν και λόγω της μεταβλητότητας της στις μετρούμενες τιμές μπορεί να αποκλεισθεί η χρήση της στη συνήθη πρακτική (Dahan & Goldstein et al., 2006).

### **2.3.2 Οι υδατάνθρακες στην διατροφή ασθενών με PCOS**

Το γλυκαιμικό φορτίο μιας διατροφής ορίζεται ως η ποσότητα των υδατανθράκων που πολλαπλασιάζεται με το γλυκαιμικό δείκτη (GI). Τα τρόφιμα με υψηλό GI μεταφέρουν υδατάνθρακες γρήγορα μετά την κατάποση. Ένα υψηλό γλυκαιμικό φορτίο συνδέεται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης διαβήτη και με κακό γλυκαιμικό έλεγχο σε ασθενείς με ήδη υπάρχον σακχαρώδη διαβήτη. Το γλυκαιμικό φορτίο μπορεί να μειωθεί είτε μειώνοντας την ποσότητα των υδατάνθρακων (σε ισοθερμιδικές διατροφές μια αυξημένη αναλογία θερμίδων είναι τόσο ως MUFA ή ως πρωτεΐνη) ή με την κατανάλωση τροφίμων χαμηλότερου GI. Η τελευταία έχει αποδειχθεί ότι βελτιώνει την ευαισθησία στην ινσουλίνη, μειώνει την μεταγευματική υπεργλυκαιμία, μειώνει τα τριγλυκερίδια και να αυξάνει την HDL-χοληστερόλη (Marsh και Brand-Miller 2005). Εκτός από το γεγονός ότι έχουν ένα χαμηλό γλυκαιμικό δείκτη, όλα τα προϊόντα ολικής αλέσεως μπορεί να έχουν ένα συγκεκριμένο ρόλο στην προστασία ενάντια στην ανάπτυξη σακχαρώδη διαβήτη.

Δίαιτες φτωχές σε υδατάνθρακα είναι αμφιλεγόμενες και υπάρχει σχετικό επιστημονικό ενδιαφέρον

Δίαιτες φτωχές σε υδατάνθρακα είναι αποτελεσματικές στην προώθηση της απώλειας βάρους, όταν χρησιμοποιούνται για περιόδους μέχρι 6 μήνες. Είναι αποτελεσματικές μόνο εάν παραδίδουν λιγότερες θερμίδες από ότι συνηθίζεται, δηλαδή, να είναι μια υποθερμιδική δίαιτα. Φαίνονται να είναι ασφαλή για βραχυπρόθεσμη χρήση και, μάλιστα, βελτιώνουν το προφίλ καρδιαγγειακού κινδύνου. Οι δίαιτες που χρησιμοποιούνται ποικίλλουν ως προς το βαθμό του περιορισμού του υδατάνθρακα. Μια περίοδος με σχετικά αυστηρό περιορισμό υδατανθράκων βοηθά κατά την έναρξη της δίαιτας, αλλά η δίαιτα δεν χρειάζεται να περιορίζει αυστηρά τους υδατάνθρακες για να είναι αποτελεσματική. Πρέπει να περιορίζεται η πρόσληψη και κατανάλωση λίπους, ιδιαίτερα κορεσμένου λίπους και οι δίαιτες λειτουργούν καλύτερα όταν περιορίζουν μέτρια την πρόσληψη θερμίδων και χρησιμοποιούνται παράλληλα με ένα κατάλληλο πρόγραμμα άσκησης.

Πολλές μελέτες με δίαιτες φτωχές σε υδατάνθρακα έχουν διεξαχθεί σε σχετικά σύντομες χρονικές περιόδους. Αυτός ο περιορισμός έχει ξεπεραστεί από πιο πρόσφατες μελέτες. Έτσι, μετά από 6 μήνες, μια μεγαλύτερη απώλεια βάρους με μια διατροφή φτωχή σε υδατάνθρακα σε σύγκριση με μια συμβατική δίαιτα έχει αναφερθεί (Samaha et al, 2003, Stern et al, 2004), αλλά η διαφορά μεταξύ των δύο δεν διατηρήθηκε στους 12 μήνες (Brehmet al, 2003, Foster et al, 2003). Περαιτέρω έρευνες σε παχύσαρκους ασθενείς κατέδειξαν ασυνέπεια από την άποψη της μείωσης του βάρους μετά από 12 μήνες με φτωχές σε υδατάνθρακα δίαιτες. (McAuley et al 2005, Dansinger et al. 2005)

Οι επιπτώσεις της διατροφής υψηλής περιεκτικότητας σε πρωτεΐνες και χαμηλής σε υδατάνθρακες έναντι δίαιτας χαμηλής περιεκτικότητας σε πρωτεΐνες και υψηλής σε υδατάνθρακες για το σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών έχουν αξιολογηθεί μόνο σε δύο πειράματα (Stamets et al, 2004., Moran et al., 2003). Και στις δύο αυτές τις μελέτες δεν αναφέρθηκαν σημαντικές διαφορές στην απώλεια βάρους λόγω της διαφορετικής περιεκτικότητας σε πρωτεΐνη στις δίαιτες. Ωστόσο, αυτές οι μελέτες ήταν πολύ βραχυπρόθεσμες (1 και 3 μήνες, αντίστοιχα).

Δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές μεταξύ διατροφής με χαμηλή περιεκτικότητα σε υδατάνθρακα και δίαιτας με υψηλή περιεκτικότητα σε υδατάνθρακες στα επίπεδα ινσουλίνης νηστείας ή στην ευαισθησία στην ινσουλίνη όπως εκτιμάται από ομοιοστατικό μοντέλο αξιολόγησης (HOMA) (Farnsworth et al 2003 & Layman et al 2003 & Brinkworth et al, 2004). Ωστόσο μια χαμηλότερη μεταγευματική απόκριση ινσουλίνης αναφέρθηκε σε άτομα που έκαναν μια δίαιτα με χαμηλή περιεκτικότητα σε υδατάνθρακες (Farnsworth et al. 2003). Σε μια πρόσφατη μελέτη και η ινσουλίνη νηστείας και η μεταγευματική μειώθηκε από διατροφή με χαμηλή περιεκτικότητα σε υδατάνθρακες (Douglas et al. 2006). Οι δίαιτες χαμηλών υδατανθράκων έχουν συσχετιστεί με αρνητικές επιδράσεις στο λιπιδαιμικό προφίλ, όταν χρησιμοποιούνται μακροχρόνια (Kwiterovich et al. 2003), και ως εκ τούτου σοβαρός περιορισμός υδατανθράκων πρέπει να θεωρηθεί ως ένα βραχυπρόθεσμο μέτρο για να επιτευχθεί απώλεια βάρους. Πρόσφατες μελέτες επιβεβαιώνουν ότι ο περιορισμός των διαιτητικών υδατανθράκων μπορεί να οδηγήσει σε βελτιωμένα επίπεδα αδιποκινών σε τιμές που υποδεικνύουν μια πιο φυσιολογική κατάσταση ευαισθησίας στην ινσουλίνη (Cardillo et al. 2006), και μαζί με αυτό υπάρχει και μια βελτίωση στο καρδιαγγειακό προφίλ κινδύνου (Nordmann et al. 2006). Οι αδιποκίνες αποτελούν κυτοκίνες (κυτταρικά σηματοδοτικά μόρια) όπως είναι η λεπτίνη και η αδιπονεκτίνη που αναφέρθηκαν παραπάνω.

Η ρύθμιση της όρεξης είναι πολύπλοκη και οι διακυμάνσεις γλυκόζης στο αίμα μπορεί να παίζουν ρόλο στην τόνωση της όρεξης και την αύξηση της ενεργειακής πρόσληψης. Τόσο η ινσουλίνη όσο και η γλυκόζη στο αίμα κυμαίνεται περισσότερο ευρέως σε ασθενείς με αντίσταση στην ινσουλίνη. Αυτή η διακύμανση συχνά προκαλεί αντιδραστική υπογλυκαιμία. Για παράδειγμα, Altuntas et al. (2005) μελέτησαν 64 άπαχες γυναίκες με PCOS και έδειξε ότι αντιδραστική υπογλυκαιμία συνέβη στο 50% μετά από ένα φορτίο γλυκόζης. Το φαινόμενο αυτό συνδέεται με χαμηλότερα επίπεδα ανδρογόνων και προλακτίνης και έτεινε να συμβεί σε γυναίκες με υψηλότερο επίπεδο λειτουργίας των β κυττάρων του παγκρέατος, από τα οποία παράγεται η ινσουλίνη. Πολλές γυναίκες με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών περιγράφουν έντονη όρεξη για υδατάνθρακες και αναφέρουν αυτό ως λόγο για την δυσκολία τους στην απώλεια βάρους. Η υπογλυκαιμία είναι γνωστό ότι ενεργοποιεί

την διατροφική συμπεριφορά, αυξάνοντας τόσο την λήψη του συνόλου των ειδών διατροφής όσο και την πρόσληψη λίπους. Οι νευρώνες ανίχνευσης γλυκόζης υπάρχουν στον υποθάλαμο, στα βασικά γάγγλια και στο μεταιχμιακό σύστημα στο κεντρικό νευρικό σύστημα. Οι νευρώνες απόκρισης στην γλυκόζη εκφράζουν τα συστατικά του υποδοχέα σουλφονουρίας και της γλυκοκινάσης και παρουσία τους αυξάνει η γλυκόζη με ένα τρόπο παρόμοιο με τα παγκρεατικά β κύτταρα. Μια άλλη κατηγορία νευρώνων ανίχνευσης δρουν σε απόκριση μειωμένης γλυκόζης. Και οι δυο κατηγορίες συμμετέχουν στην ρύθμιση της όρεξης. Τα ορεξιγόνα είναι ορμόνες που ρυθμίζουν την συμπεριφορά σίτισης και εκκρίνονται από τους νευρώνες. Οι νευρώνες αυτοί σε απόκριση στο ορεξιγόνο πεπτίδιο γκερλίνη. Αλλαγές στη συμπεριφορά σίτισης κατά τη διάρκεια του έμμηνου κύκλου είναι καλά τεκμηριωμένες με αύξηση της πρόσληψης του λίπους και της συνολικής ενέργειας κατά τη διάρκεια της ωχρινικής φάσης. Αυτό μπορεί να σχετίζεται με την αυξημένη απαίτηση ενέργειας και μπορεί να συμβάλει στην αύξηση του βάρους που εμφανίζεται συνήθως μετά την εμμηνόπαυση (Reimer et al. 2005). Η υπεργλυκαιμία μπορεί επίσης να διαδραματίσει ένα άμεσο ρόλο διεγείροντας την απελευθέρωση κυτοκινών όπως ο TNF- $\alpha$ , η οποία μπορεί να εμπλέκεται στην παθογένεση της αντίστασης στην ινσουλίνη και την υπερανδρογοναιμία (Gonzalez et al. 2006).

Οι διακυμάνσεις των επιπέδων της γλυκόζης του αίματος μπορεί να προκύψουν από αλλαγές που συμβαίνουν στο σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών, αλλά μπορεί επίσης να συμβάλουν και στην βελτίωση αυτών των αλλαγών μέσω μεταβολής της διατροφικής συμπεριφοράς, τη σύνθεση του σώματος και την απόκριση στην ινσουλίνη. [Farshchi et al., 2007]

Σε κλινική μελέτη που πραγματοποιήθηκε σε 3 ασθενείς με PCOS μελετήθηκε η επίδραση της πρόσληψης πρωτεΐνης σε σχέση με την πρόσληψη απλών σακχάρων στην απώλεια βάρους σε PCOS. Για την επίτευξη τελικής μείωσης της ενέργειας κατά 450 kcal/ημέρα πρώτα μειώθηκε η ημερήσια πρόσληψη ενέργειας κατά 700 kcal και μετά προστέθηκε ένα συμπλήρωμα 240 kcal που είτε περιέχει πρωτεΐνη ορού γάλακτος είτε απλά σάκχαρα. Το συμπέρασμα ήταν ότι σε ασθενείς με PCOS μια ισοθερμιδική διατροφή με συμπλήρωμα πρωτεΐνης μείωσε το σωματικό βάρος,

τη μάζα σώματος, την χοληστερόλη του ορού και την απολιποπρωτεΐνη Β περισσότερο από ότι με συμπλήρωμα με απλά σάκχαρα.[ Sidika E et al, 2009]

#### **2.4 Διατροφικό μοτίβο**

Η σημασία της συχνότητας και της κανονικότητας των διατροφικών μοτίβων συχνά παραμελείται. Υπήρξε εκπληκτικά μικρή έρευνα σχετικά με την επίδραση των διατροφικών προτύπων στις μεταβολικές παραμέτρους, άλλα διαθέσιμα στοιχεία δείχνουν ότι μπορεί να είναι ένας σημαντικός και καθοριστικός παράγοντας για τη συνολική πρόσληψη θρεπτικών συστατικών καθώς και, σε ένα βαθμό, ρυθμίζουν τη μεταβολική απόκριση στην τροφή. Σε μια μελέτη με σχεδόν 16.000 ενήλικες συμμετέχοντες (Kerver et al. 2006), μοτίβα γεύματος και σνακ ήταν καλοί δείκτες για τη συνολική πρόσληψη θρεπτικών συστατικών. Εκείνοι που έτρωγαν συχνά κατά τη διάρκεια της ημέρας είχαν υψηλότερη πρόσληψη σε υδατάνθρακες, φυτικές ίνες, καθώς και σε μια σειρά από μικροθρεπτικά συστατικά. Εκείνοι που έτρωγαν λιγότερο συχνά είχαν υψηλότερη πρόσληψη λίπους, χοληστερόλης, πρωτεΐνων και νατρίου. Χαμηλότερη πρόσληψη σε μικροθρεπτικά συστατικά συσχετίστηκε με παράλειψη του πρωινού. Τελευταία πειράματα σε (Farshchi et al. 2004a, b) παχύσαρκες και μη (Farshchi et al. 2005a) γυναίκες έδειξε ότι τα τακτικά γεύματα οδηγούν σε υψηλότερη μεταγευματική ενεργειακή δαπάνη, χαμηλότερη πρόσληψη ενέργειας και τη βελτίωση της ευαισθησίας στην ινσουλίνη σε σύγκριση με μη φυσιολογική λήψη τροφής στις παρεμβάσεις που πραγματοποιήθηκαν σε χρονικό διάστημα 2 εβδομάδων.

Σε μια περαιτέρω μελέτη (Farshchi et al. 2005b), η κατανάλωση πρωινού σχετίζεται με χαμηλότερη πρόσληψη ενέργειας και βελτιωμένη ευαισθησία στην ινσουλίνη σε σύγκριση με όταν παραλείπεται το πρωινό. Αυτές οι επιδράσεις που παρατηρούνται μετά από μόλις δύο εβδομάδες μη φυσιολογικής λήψης τροφής ή παράλειψης του πρωινού, θα μπορούσαν να οδηγήσουν μακροπρόθεσμα, σε αύξηση του σωματικού βάρους και ως εκ τούτου να συμβάλουν στην ανάπτυξη της παχυσαρκίας.

Έχει επιβεβαιωθεί ότι η λιγότερο συχνή λήψη γευμάτων μπορεί να οδηγήσει σε αύξηση της λιπώδους μάζας και αύξηση των επιπέδων της λεπτίνης. Η βέλτιστη συχνότητα της πρόσληψης τροφής έχει ακόμη προσδιοριστεί, αλλά ένα κανονικό μοτίβο με χαμηλή πρόσληψη από σνακ φαίνεται να είναι επιθυμητή. Τα επίπεδα γκρελίνης αυξάνονται σε απάντηση αναμονής της τροφής.

Δεδομένου ότι αυτή και άλλες ορεξιογόνες ορμόνες αυξάνουν την πρόσληψη ενέργειας και τη μειώνουν τις ενεργειακές δαπάνες, υπάρχει ένα ισχυρό επιχειρήμα για την τακτική, αλλά όχι πολύ συχνά γεύματα σε άτομα που επιθυμούν να ελέγξουν ή να χάσουν βάρος. Η σημασία του πρωινού φάνηκε με ερεύνα που πραγματοποιήθηκε, όπου τα άτομα που δεν λάμβαναν πρωινό είχαν περισσότερες πιθανότητες να καπνίζουν, να πίνουν αλκοόλ, να τρώνε περισσότερο υδατάνθρακα και να έχουν μειωμένη πρόσληψη μικροθρεπτικών συστατικών.

Παρά το γεγονός ότι περαιτέρω μακροχρόνιες μελέτες σε παχύσαρκους και με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών απαιτούνται, φαίνεται ότι η τακτική κατανάλωση γευμάτων συμπεριλαμβανομένου του πρωινού μπορεί να βοηθήσει στη διαχείριση του βάρους και τη βελτίωση της ευαισθησίας στην ινσουλίνη. [Farshchi H et al, 2007 ]

#### **2.4.1 Συχνότητα γευμάτων και μεταβολισμός γλυκόζης και ινσουλίνης**

Αντικείμενο έρευνας της τελευταίας δεκαετίας είναι η διερεύνηση του αν υπάρχει συσχέτιση ανάμεσα στη συχνότητα γευμάτων και τα επίπεδα γλυκόζης και ινσουλίνης στο αίμα, καθώς και με παράγοντες κινδύνου εμφάνισης σακχαρώδους διαβήτη. Οι κυριότερες υποθέσεις που έχουν αναφερθεί στη βιβλιογραφία είναι ότι ο αυξημένος αριθμός γευμάτων σχετίζεται με τα εξής: μείωση της συγκέντρωσης ινσουλίνης, βελτίωση της ανοχής στη γλυκόζη, επίτευξη χαμηλότερου γλυκαιμικού φορτίου μέσω του καταμερισμού των θρεπτικών συστατικών στα γεύματα κατά τη διάρκεια της ημέρας, αναστολή της απελευθέρωσης των ελεύθερων λιπαρών οξέων από τον λιπώδη ιστό, η οποία προωθεί τη διάθεση της γλυκόζης στους ιστούς,



μείωση της παραγωγής ινσουλίνης και τέλος μικρότερη διάταση του στομάχου, η οποία οδηγεί σε μειωμένο ρυθμό μεταφοράς των θρεπτικών συστατικών στο έντερο, απαιτώντας την παραγωγή μικρότερης ποσότητας ινσουλίνης για την επίτευξη γλυκαιμικού ελέγχου [Palmer MA et al, 2009 , Jenkins DJ et al, 1997 ]. Το 1971 ο Young και οι συνεργάτες του βρήκαν ότι η ανοχή στη γλυκόζη μειώνεται μετά από υποθερμιδική δίαιτα διάρκειας 5 εβδομάδων, η οποία περιλάμβανε ένα μόνο γεύμα, αναδεικνύοντας μία αρνητική επίδραση της χαμηλής συχνότητας γευμάτων [Young CM et al, 1971 ]. Έκτοτε, ακολούθησαν επιδημιολογικές μελέτες, που προσπάθησαν να μελετήσουν την επίδραση της συχνότητας γευμάτων σε παράγοντες κινδύνου εμφάνισης σακχαρώδους διαβήτη σε υγιείς πληθυσμούς (φυσιολογικού σωματικού βάρους και υπέρβαρους/παχύσαρκους), καθώς και την επίδραση της συχνότητας γευμάτων στις συγκεντρώσεις ινσουλίνης και γλυκόζης ατόμων με σακχαρώδη διαβήτη. Αρχικά, τρεις μελέτες απώλειας βάρους [Finkelstein B et al, 1971 , Poston WS et al, 2005 , Berteus Forslund H et al, 2008 ], δεν κατάφεραν να βρουν κάποια συσχέτιση ανάμεσα στις συγκεντρώσεις γλυκόζης και ινσουλίνης με τη συχνότητα γευμάτων. Πρόκειται για τυχαίοποιημένες κλινικές δοκιμές, διάρκειας από 2 μήνες μέχρι 1 έτος, οι οποίες μελέτησαν την επίδραση τριών ή τεσσάρων γευμάτων στο μεταβολισμό της γλυκόζης και της ινσουλίνης, εν συγκρίσει με αυτήν των έξι γευμάτων. Μία άλλη κλινική δοκιμή [Jenkins DJ et al, 1989 , Jenkins DJ et al, 1995 ] βρήκε ότι οι συγκεντρώσεις ινσουλίνης ήταν μικρότερες κατόπιν παρέμβασης διάρκειας 2 εβδομάδων με ισοθερμιδική δίαιτα που περιείχε 17 μικρά γεύματα, σε σχέση με την ισοθερμιδική δίαιτα που περιείχε 3 γεύματα. Παρόλα αυτά, ο αριθμός του δείγματος ήταν πολύ μικρός. Επιπλέον, ακόμη μία κλινική δοκιμή [168] βρήκε ότι οι καμπύλες γλυκόζης/ινσουλίνης στο OGTT ήταν πιο επίπεδες, μετά από ισοθερμιδική δίαιτα με 9 γεύματα διάρκειας 2 εβδομάδων, σε σχέση με εκείνη που περιείχε 3 γεύματα. Παρόλα αυτά, το εμβαδόν κάτω από τις καμπύλες (Area under the curve-AUC) δεν διέφερε στατιστικά σημαντικά, ανάμεσα στις δύο παρεμβάσεις. Αντιθέτως, μία άλλη κλινική δοκιμή [Stote KS et al, 2007 ] διάρκειας 6 μηνών δε βρήκε καμία στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στη συχνότητα γευμάτων (3 γεύματα/ημέρα έναντι 1 γεύματος/ημέρα) και σε παράγοντες κινδύνου εμφάνισης σακχαρώδους διαβήτη. Όμως, οι συγκεντρώσεις γλυκόζης βρέθηκαν μικρότερες μετά την παρέμβαση με την

ισοθερμιδική δίαιτα που περιείχε 3 γεύματα, ενώ δεν βρέθηκε καμία στατιστικά σημαντική διαφορά για τις συγκεντρώσεις ινσουλίνης [Carlson O et al, 2007 ].

Επιπρόσθετα, τρεις άλλες κλινικές δοκιμές μελέτησαν την επίδραση της διαφορετικής συχνότητας γευμάτων σε άτομα με σακχαρώδη διαβήτη τύπου II και άτομα με διαταραγμένη ανοχή στη γλυκόζη [Arnold L et al, 1997]. Στη μία από αυτές δεν βρέθηκε καμία στατιστικά σημαντική διαφορά ενώ στις υπόλοιπες 2 τα περισσότερα και συχνότερα γεύματα συσχετίστηκαν με μικρότερες συγκεντρώσεις ινσουλίνης και γλυκόζης [Jenkins DJ et al, 1992 ] και μικρότερο εύρος στην καμπύλη της γλυκόζης και χαμηλότερες απαντήσεις στην ινσουλίνη στην ενδοφλέβια δοκιμασία ανοχής στη γλυκόζη [Bertelsen J et al, 1993 ]. Παρόλα αυτά, και οι 3 παραπάνω μελέτες είχαν μικρή διάρκεια και μικρό αριθμό δείγματος.

Μέχρι σήμερα, δεν είναι, ακόμη, ξεκάθαρο εάν η μακροπρόθεσμη υιοθέτηση διατροφής με συχνά γεύματα οδηγεί σε βελτιωμένη ανοχή στη γλυκόζη [De Graaf C , 2006 ]. Το γεγονός ότι κάποιες από τις διαθέσιμες μελέτες δεν κατάφεραν να αναδείξουν καμία συσχέτιση ανάμεσα στη συχνότητα γευμάτων και το μεταβολισμό ινσουλίνης και γλυκόζης, ίσως να οφείλεται στη μικρή τους διάρκεια. Πιθανότατα, χρειάζεται περισσότερος χρόνος για να επηρεαστούν οι συγκεντρώσεις γλυκόζης και ινσουλίνης από τη συχνότητα γευμάτων [Chapelot D et al, 2004 , Fogtelo AJ et al, 2004 ]. Επιπλέον, τα μεταβολικά οφέλη της υψηλότερης συχνότητας γευμάτων που αναδείχθηκαν σε κάποιες μελέτες, ίσως να έχουν μεγεθυνθεί, κατά τη διάρκεια παρεμβάσεων συνδυασμένων με απώλεια βάρους [Palmer MA et al, 2009 ]. Τέλος, ίσως να χρειάζεται μεγαλύτερος αριθμός γευμάτων για να φανεί κάποιο επιπλέον όφελος. Κάποιες μελέτες έχουν αναδείξει μεταβολικά οφέλη μετά από παρέμβαση με μεγάλο αριθμό ημερήσιων γευμάτων (για παράδειγμα 17 γεύματα), ωστόσο, συνήθως, υπάρχει μειωμένος βαθμός προσκόλλησης και η συγκεκριμένη συχνότητα γευμάτων είναι δύσκολο να υιοθετηθεί από τα περισσότερα άτομα [Jenkins DJ et al, 1997 ].

Συνοψίζοντας, δεν προκύπτει κάποιο ξεκάθαρο συμπέρασμα για το ποια συχνότητα γευμάτων φαίνεται να είναι ικανή να επιφέρει οφέλη στο μεταβολισμό γλυκόζης και ινσουλίνης. Τα οφέλη των μικρών και συχνών γευμάτων έχουν υποστηριχτεί από αρκετές μελέτες, παρόλα αυτά το γεγονός ότι κάποιες άλλες μελέτες δεν κατάφεραν να αναδείξουν αρνητικές επιδράσεις του μειωμένου αριθμού ημερήσιων γευμάτων,

εγείρει τον προβληματισμό μήπως όλοι οι άνθρωποι δεν πρέπει να αντιμετωπίζονται με τον ίδιο τρόπο και να εξατομικεύονται οι ανάγκες τους. Αδιαμφισβήτητα, απαιτείται περαιτέρω διερεύνηση, διεξάγοντας καλά σχεδιασμένες τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές με μεγαλύτερη διάρκεια και δείγμα, σε άτομα με διαταραγμένο μεταβολισμό της γλυκόζης και της ινσουλίνης για να μπορέσουν να απαντηθούν τα μέχρι τώρα ερωτήματα. [ Willis DS et al, 1998]

#### **2.4.2 Συχνότητα γευμάτων και σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών**

Όπως έχει, ήδη, αναφερθεί το σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών, συνήθως, χαρακτηρίζεται από αντίσταση στην ινσουλίνη, υπερινσουλιναμία και διαταραγμένο μεταβολισμό της γλυκόζης, γεγονός που θέτει τις γυναίκες με PCOS σε αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης σακχαρώδους διαβήτη τύπου II [Diamanti-Kandarakis E et al, 2009].

Μέχρι σήμερα, έχει διερευνηθεί η επίδραση της συχνότητας γευμάτων σε πληθυσμούς που βρίσκονται σε κίνδυνο εμφάνισης σακχαρώδους διαβήτη, καθώς και σε άτομα με σακχαρώδη διαβήτη. Όμως, δεν υπάρχει καμία διαθέσιμη μελέτη στη διεθνή βιβλιογραφία που να έχει μελετήσει την επίδραση της συχνότητας γευμάτων στις συγκεντρώσεις γλυκόζης και ινσουλίνης σε γυναίκες με PCOS. Όπως αναφέρθηκε, τα αποτελέσματα των κυριότερων μελετών στους παραπάνω πληθυσμούς φαίνεται να είναι αντικρουόμενα. Κάποιες από τις μελέτες κατάφεραν να αναδείξουν μεταβολικά οφέλη της υψηλότερης συχνότητας γευμάτων, ενώ κάποιες άλλες δεν βρήκαν στατιστικά σημαντικές συσχετίσεις. Το γεγονός, αυτό, ίσως να οφείλεται σε προβλήματα στο μεθοδολογικό σχεδιασμό των μελετών, αυτών, γεγονός που απαιτεί μεγαλύτερο αριθμό καλά σχεδιασμένων μελετών. Τέλος, με δεδομένο ότι ένα μεγάλο ποσοστό γυναικών με PCOS εμφανίζει διαταραγμένο μεταβολισμό γλυκόζης και ινσουλίνης, γεγονός που τις θέτει σε κίνδυνο εμφάνισης σακχαρώδους διαβήτη, θα ήταν ενδιαφέρον να μελετηθεί η επίδραση της διαφορετικής συχνότητας γευμάτων και σε αυτό τον πληθυσμό, το οποίο θα αποτελούσε ένα επιπλέον βήμα για την κατανόηση και εύρεση της κατάλληλης διαιτητικής διαχείρισης των κλινικών εκδηλώσεων και χαρακτηριστικών του συνδρόμου.

<p>1. Ημερήσιες ανάγκες σε ενέργεια των 2.000 - 2.400 kcal για τους μέσους ασθενείς που δεν είναι πάρα πολύ ενεργοί. Αποφύγετε τον περιορισμό αυτής πάρα πολύ στην αρχή</p>
<p>2. Τακτική άσκηση: 30 λεπτά μέτριας άσκησης καθημερινά θα συμβάλει στη διατήρηση του σωματικού βάρους. Περισσότερο παρατεταμένη ή έντονη άσκηση μπορεί να απαιτείται για απώλεια βάρους.</p>
<p>3. Λήψη όχι περισσότερο από το 30% των ημερήσιων θερμίδων ως λίπος, περιορισμός κορεσμένων λιπαρών σε &lt;10% των συνολικών θερμίδων. Χρήση προϊόντων διατροφής με χαμηλά λιπαρά.</p>
<p>4. Οι υδατάνθρακες θα πρέπει να συνυπολογίζονται στο 45-55% της διατροφής αρχικά.. Επικεντρωθείτε σε χαμηλού γλυκαιμικού δείκτη (GI) τρόφιμα, εκείνα που είναι υψηλά σε φυτικές ίνες και τροφές ολικής αλέσεως.</p>
<p>5. Διατροφή με υψηλότερη περιεκτικότητα σε πρωτεΐνες μπορεί να βελτιώσει το αίσθημα κορεσμού και την ευαισθησία στην ινσουλίνη. Ξεκινήστε με 20% της ημερήσιας ενέργειας ως πρωτεΐνη, αλλά αυτό μπορεί να αυξηθεί με την υποκατάσταση των υδατανθράκων σε εκείνους που έχουν δυσκολία στον έλεγχο της διατροφής ή τη διατήρηση του βάρους.</p>
<p>6. Αποφύγετε την υπερβολική κατανάλωση κόκκινου κρέατος. Τρώτε λιπαρά ψάρια τουλάχιστον μία φορά τη βδομάδα για την λήψη των απαραίτητων λιπαρών οξέων (ωμέγα-3, πολυακόρεστα λιπαρά οξέα).</p>
<p>7. Τρώτε τουλάχιστον πέντε μερίδες φρούτων και λαχανικών την ημέρα. Αυτό προάγει το αίσθημα κορεσμού, προμήθειες ινών και διατηρεί το περιεχόμενο σε μικροθρεπτικά συστατικά της δίαιτας.</p>
<p>8. Να τρώτε τακτικά και να εστιάσετε την πρόσληψη τροφής σε τρία με τέσσερα γεύματα την ημέρα. Το πρωινό είναι ένα σημαντικό γεύμα.</p>
<p>9. Αποφύγετε σνακ υψηλών θερμίδων, δεδομένου ότι προωθούν την υπερινσουλιαιμία και το αίσθημα της πείνας. Βεβαιωθείτε ότι τα ποτά υπολογίζονται σε ημερήσια πρόσληψη θερμίδων- Οι χυμοί φρούτων και τα αλκοολούχα ποτά συχνά δεν προσμετρούνται, αλλά είναι πλούσια σε θερμίδες και</p>

υδατάνθρακες.

10. Ακόμα και μέτρια απώλεια βάρους έχει οφέλη για την υγεία. Επίτευξη του στόχου αυτού απαιτεί περιορισμό της ενέργειας - μέτρια 200 kcal έλλειμμα (μειωμένη πρόσληψη ή αυξημένη χρησιμοποίηση θα οδηγήσει σε 5% απώλεια βάρους σε 6 μήνες για πολλούς. 500 kcal ανά ημέρα ενεργειακό έλλειμμα συνήθως ισοδυναμεί στην απώλεια βάρους έως 0,5 kg / εβδομάδα.

**Πίνακας 4** Προτάσεις διατροφής και άσκησης στο σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών [Farshchi H et al, 2007 ]

## **ΕΜΠΕΙΡΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ**

### **3.1 Περιγραφή ερωτηματολογίου**

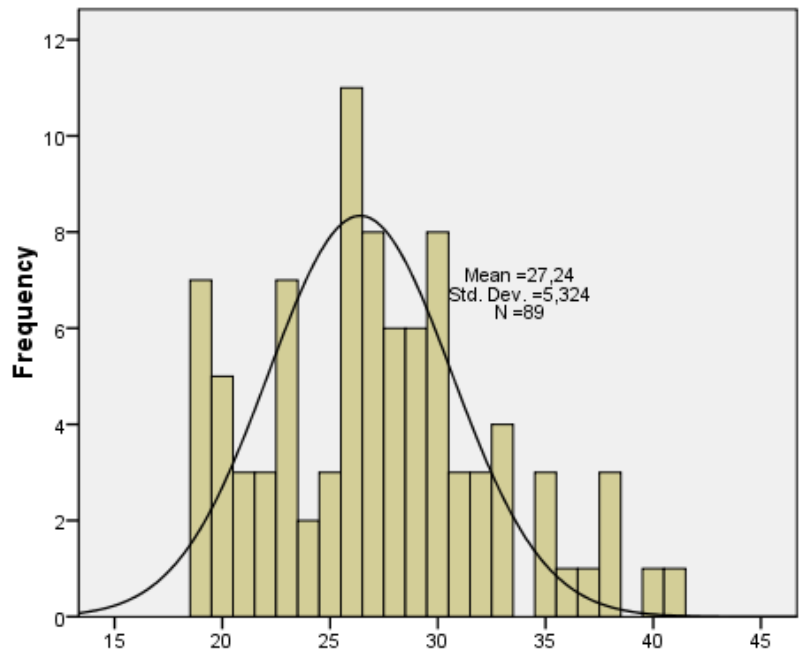
Το ερωτηματολόγιο που χρησιμοποιήθηκε για την έρευνα στα πλαίσια της παρούσας εργασίας, χωρίζεται σε τμήματα. Το πρώτο τμήμα περιλαμβάνει αναλυτική παρουσίαση των δημογραφικών χαρακτηριστικών των γυναικών που συμμετείχαν στην έρευνα. Παράλληλα, υπάρχουν ερωτήσεις με σκοπό την καταγραφή του επιπέδου ενημέρωσης των γυναικών του δείγματος σχετικά με τις πολυκυστικές ωοθήκες. Στο επόμενο μέρος του ερωτηματολογίου, «*The Mediterranean Diet Score*», παρουσιάζονται αναλυτικές ερωτήσεις σχετικά με τη συχνότητα διαιτητικής πρόσληψης. Με βάση τις πληροφορίες που συλλέχθηκαν από το τμήμα αυτό, εξάγεται το σκορ που αντιστοιχεί στην κάθε γυναίκα με αποτέλεσμα να μπορούμε να εξάγουμε χρήσιμα συμπεράσματα σχετικά με τη συμμόρφωση στις γενικές διατροφικές συστάσεις.

### **Παρουσίαση αποτελεσμάτων**

Σε αυτή την ενότητα θα αναλύσουμε δεδομένα τα οποία συλλέχθηκαν με τη χρήση ερωτηματολογίων. Από τα 100 ερωτηματολόγια που μοιράστηκαν ανακτήθηκαν τα 90. Το δείγμα μας αποτελείται από γυναίκες ηλικίας 19 έως 41 ετών από την πόλη της Πάτρας και της Αθήνας. Αρχικά, γίνεται παρουσίαση κάποιων βασικών περιγραφικών στοιχείων που προέκυψαν από την επεξεργασία των ερωτηματολογίων με τη βοήθεια του στατιστικού πακέτου SPSS. Πρέπει να σημειωθεί ότι για την εμπειρική ανάλυση τα 90 άτομα που επιλέχθηκαν αφορούσαν την περίπτωση που πάσχουν από το σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών.

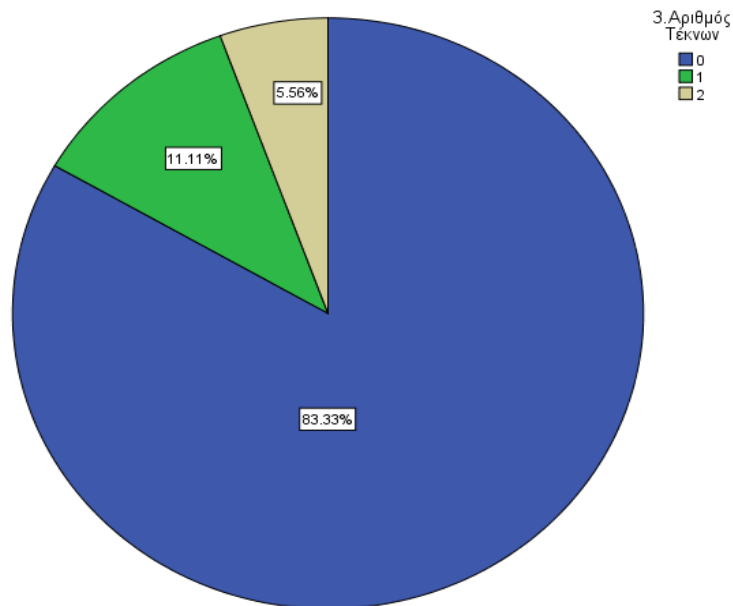
### **3.2 Δημογραφικά χαρακτηριστικά/ Στοιχεία βάρους**

Στο επόμενο γράφημα δίνεται η κατανομή της ηλικίας σε δείγμα 89 ατόμων σε σχέση με την κανονική κατανομή. Μέση ηλικία είναι τα 27,24 έτη με τυπική απόκλιση 5,32 έτη.



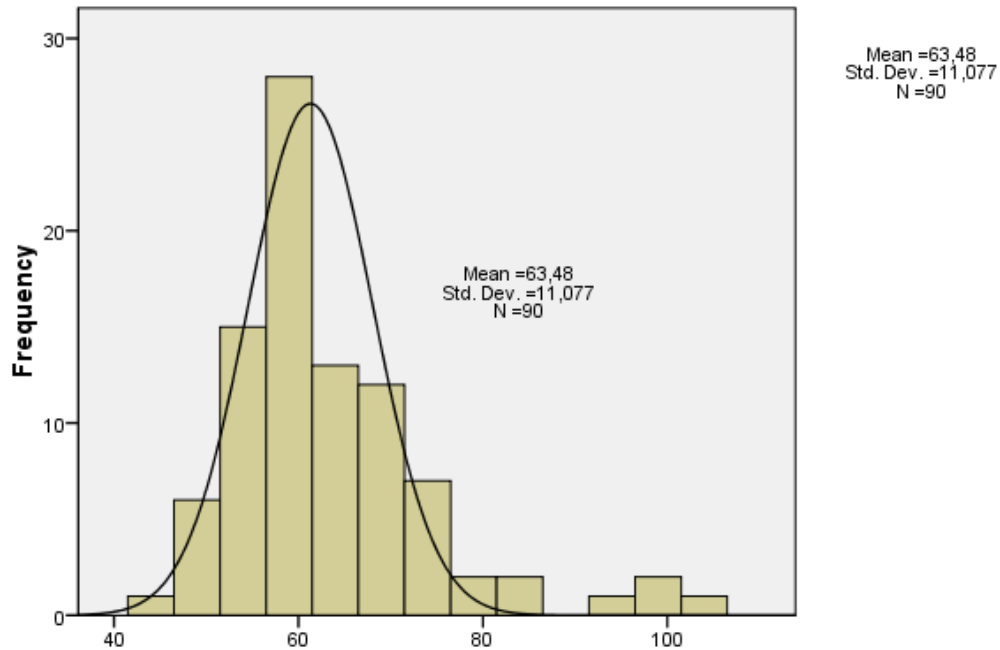
**Γράφημα 1 Ιστογράμμα Ηλικίας**

Από το επόμενο γράφημα παρατηρούμε ότι στο 5.56% του δείγματος οι γυναίκες είχαν 2 παιδιά, το 11.11% είχαν 1 παιδί ενώ κανένα παιδί έχει το 83.33% των γυναικών.



**Γράφημα 2 Αριθμός τέκνων**

Το βάρος των ερωτηθέντων γυναικών κυμαίνεται από 44 έως 105 κιλά με μέσο όρο τα 63.48 κιλά και διάμεσο τα 60 κιλά<sup>2</sup> ενώ η τυπική απόκλιση είναι 11,07 κιλά. Στο επόμενο γράφημα παρουσιάζουμε την κατανομή του βάρους στο δείγμα μας σε αντιπαραβολή με την κανονική κατανομή.



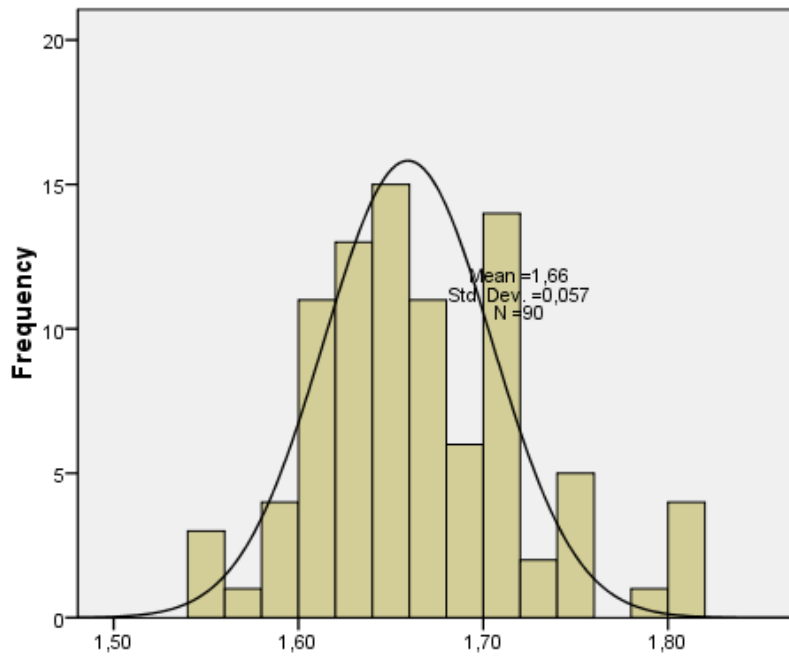
**Γράφημα 3** Ιστόγραμμα βάρους

Το μέσο ύψος στο δείγμα μας είναι 1,66 cm με τυπική απόκλιση 5,7 cm. Το επόμενο γράφημα παρουσιάζει την κατανομή του ύψους σε σχέση με την γραμμή της κανονικής κατανομής.

---

<sup>2</sup> Ο διάμεσος είναι καλύτερο μέτρο για τον μέσο όταν υπάρχουν ακραίες τιμές στο δείγμα.



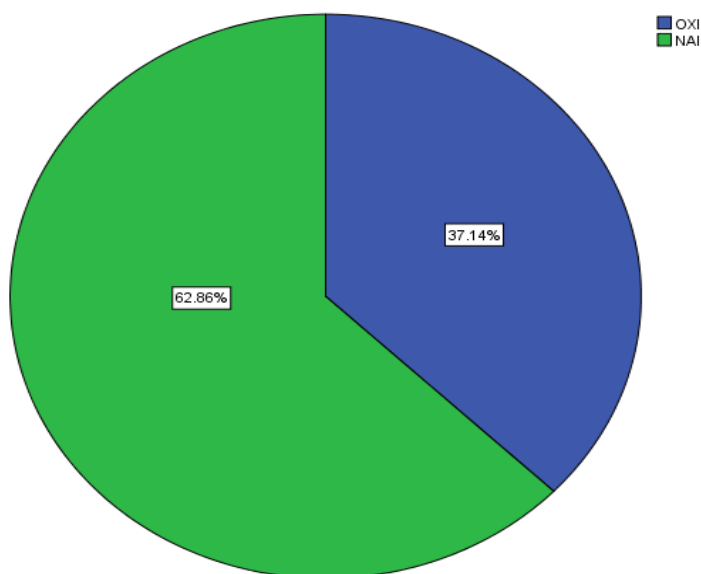


**Γράφημα 4** Ιστόγραμμα ύψους

Η επεξεργασία των ερωτηματολογίων έδειξε ότι το δείγμα μας αποτελείται σχεδόν αποκλειστικά από γυναίκες που δηλώνουν πάσχουσες από το σύνδρομο. Για το λόγο αυτό απομονώσαμε τις παρατηρήσεις αυτές ώστε να διαπιστώσουμε λεπτομερώς το επίπεδο ενημέρωσης των γυναικών αυτών, τις συνήθειες που έχουν διαμορφώσει καθώς και το αν συμμορφώνονται με τις όποιες συστάσεις θέτονται από τους ειδικούς (ιατροί, διαιτολόγοι/ διατροφολόγοι).

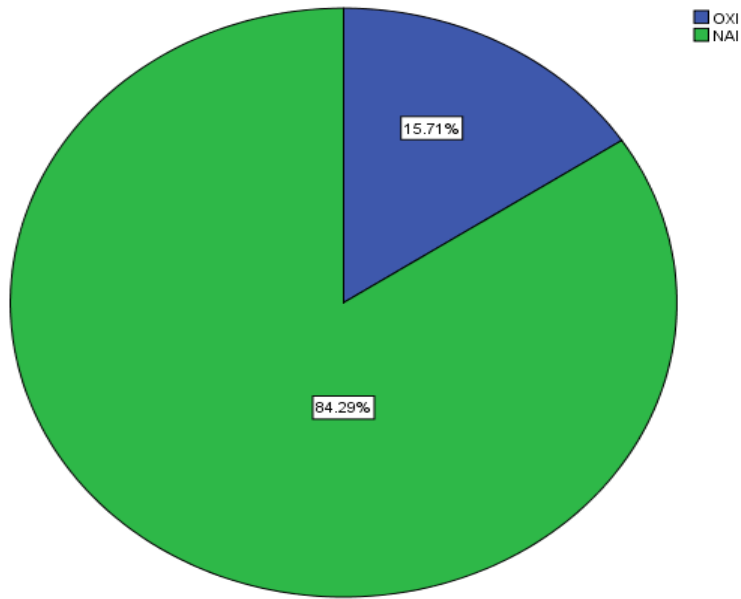
## Επίπεδο ενημέρωσης γυναικών

Παρατηρούμε πως το επίπεδο ενημέρωσης των ερωτηθέντων σχετικά με τη σχέση διατροφής και συνδρόμου είναι αρκετά υψηλό, γεγονός που αποδεικνύει πως στην πλειοψηφία τους οι γυναίκες που πάσχουν από το σύνδρομο έχουν πρόσβαση σε κάποια μορφή πληροφόρησης γύρω από το θέμα.



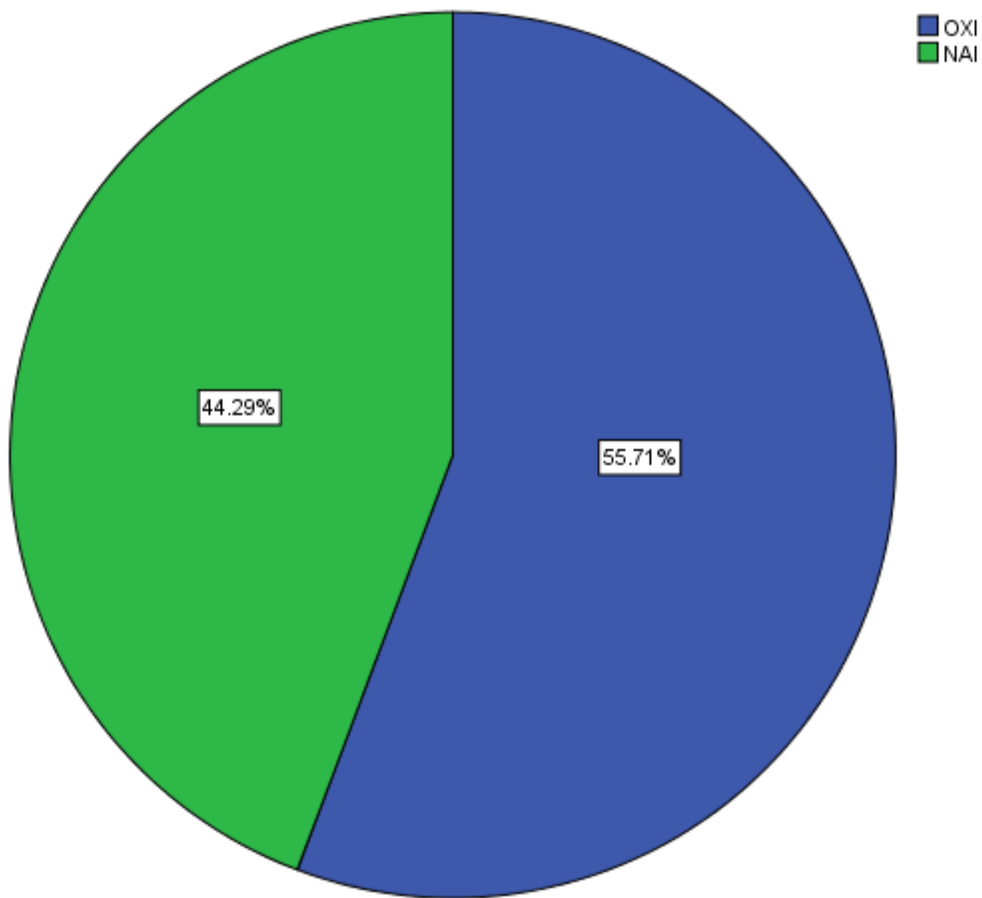
**Γράφημα 5** Σας έχει μιλήσει κάποιος για τη σχέση διατροφής και συνδρόμου;

Στο πλαίσιο αυτό, βλέπουμε πως και η ενημέρωση σχετικά με το σύνδρομο αφορά ένα πολύ μεγάλο κομμάτι του δείγματος (84.29%). Αυτό σημαίνει πως οι γυναίκες που πάσχουν από το σύνδρομο στην πλειοψηφία τους έχουν τη δυνατότητα να ενημερωθούν για τα αίτια του συνδρόμου και τους τρόπους αντιμετώπισης του.



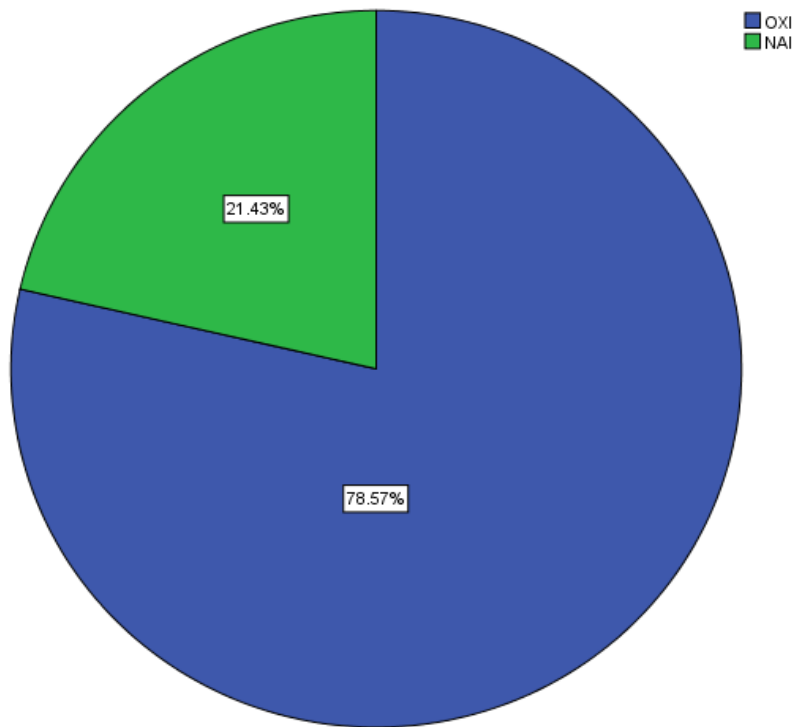
**Γράφημα 6** Ενημέρωση ερωτηθέντων με πολυκυστικές ωοθήκες

Συνεχίζοντας, παρατηρούμε πως ενώ υπάρχει υψηλό επίπεδο ενημέρωσης τόσο γύρω από το σύνδρομο όσο και γύρω από τη σχέση του συνδρόμου, για τις περισσότερες πάσχουσες (55.71%) δεν υπήρχε παρότρυνση να επισκεφτούν διαιτολόγο/ διατροφολόγο ώστε να διαμορφώσουν π.χ. κάποιο ειδικό πρόγραμμα διατροφής.



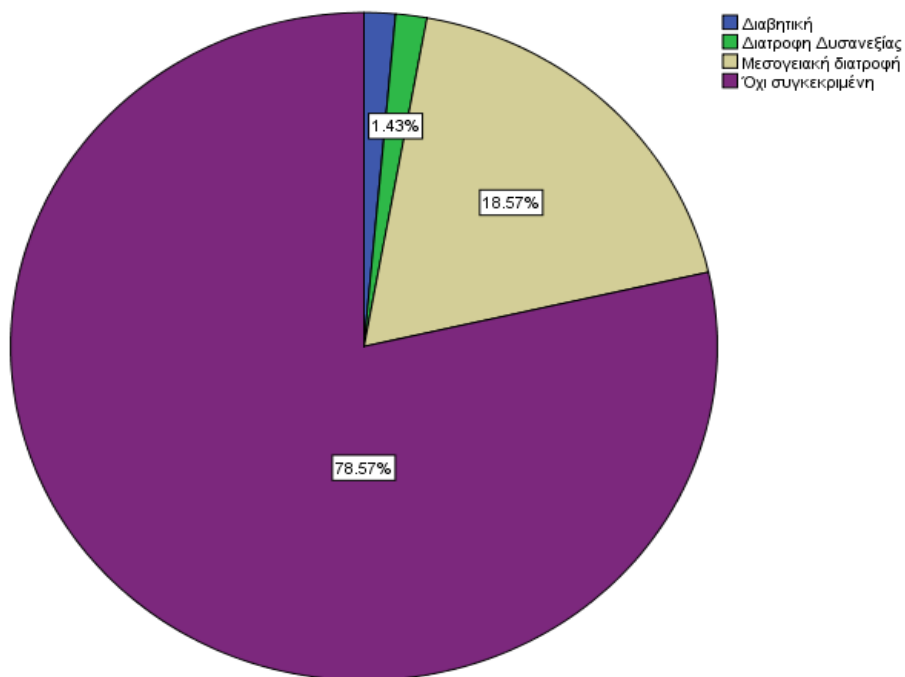
**Γράφημα 7** Σας έχουν συμβουλέψει να επισκεφτείτε διαιτολόγο/ διατροφολόγο;

Μόλις, το 21.43% επισκέπτεται διαιτολόγο. Αυτό σημαίνει ότι από τις γυναίκες που παροτρύνθηκαν να επισκεφτούν διαιτολόγο σχεδόν οι μισές ακολούθησαν τη συμβουλή αυτή. Δεν είναι εύκολο να ερμηνεύσουμε το μικρό αυτό ποσοστό καθώς οι λόγοι που οι γυναίκες δεν αποφάσισαν να συμβουλευτούν διαιτολόγο/ διατροφολόγο ποικίλουν (κοινωνικοί, οικονομικοί, ψυχολογικοί κ.α.).



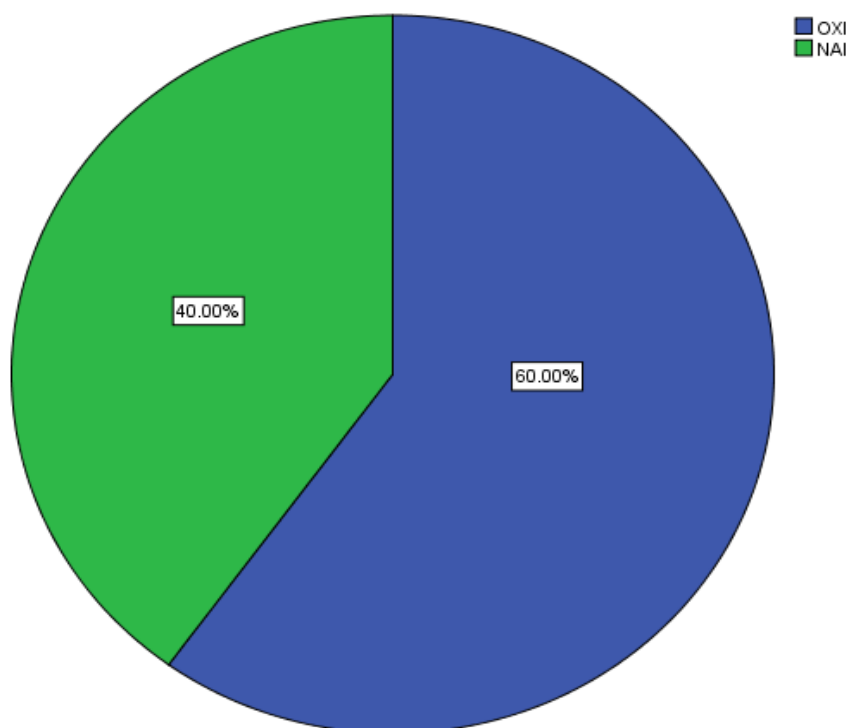
**Γράφημα 8** Επισκέπτεστε διαιτολόγο/ διατροφολόγο;

Το επόμενο ερώτημα σχετίζεται το είδος της διατροφής που ακολουθούν οι γυναίκες του δείγματος μας. Η πλειοψηφία δηλώνει πως δεν ακολουθεί κάποια συγκεκριμένη διατροφή.

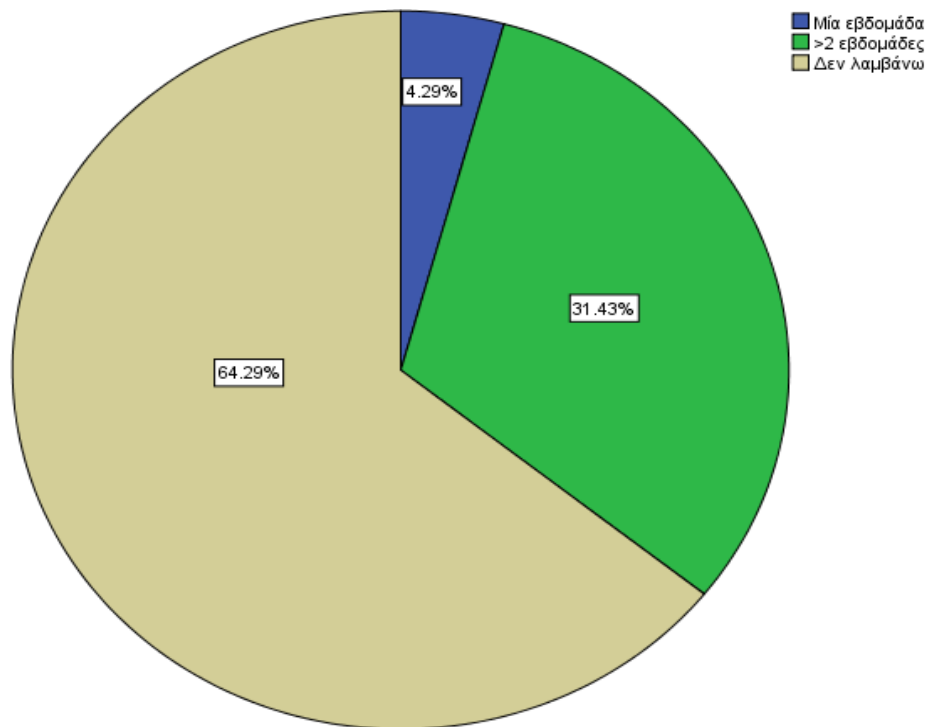


**Γράφημα 9** Τι διατροφή ακολουθείτε;

Οι πάσχουσες που παρακολουθούνται από διαιτολόγο/ διατροφολόγο λαμβάνουν κάποιες συστάσεις σχετικά με το είδος και την ποσότητα των τροφίμων που καταναλώνουν καθώς και τον αριθμό των γευμάτων. Οι συστάσεις αυτές έχουν φυσικά προέκταση στο σύνολο της εικόνας των ασθενών και όχι μόνο στο σύνδρομο. Φαίνεται ωστόσο, πως ένα πολύ μεγάλο κομμάτι των γυναικών του δείγματος (60%) που πάσχουν από πολυκυστικές, δηλώνουν πως δε συμμορφώνονται τις διατροφικές συστάσεις. Αυτό είναι ανησυχητικό διότι μας δίνει μια ένδειξη ότι ίσως σε κάποιες περιπτώσεις οι γυναίκες δεν αντιλαμβάνονται τη σημαντικότητα του προβλήματος και της συνέπειας απέναντι στις ιατρικές/ διατροφικές συμβουλές.

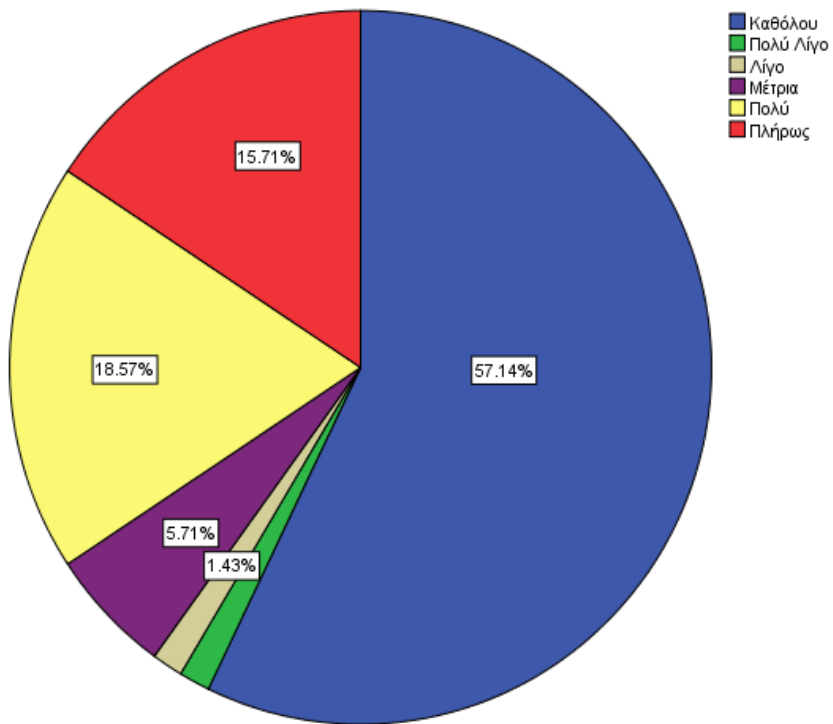


**Γράφημα 10** Συμμορφώνεστε με τις διατροφικές συστάσεις που έχετε λάβει από γιατρό ή διαιτολόγο;

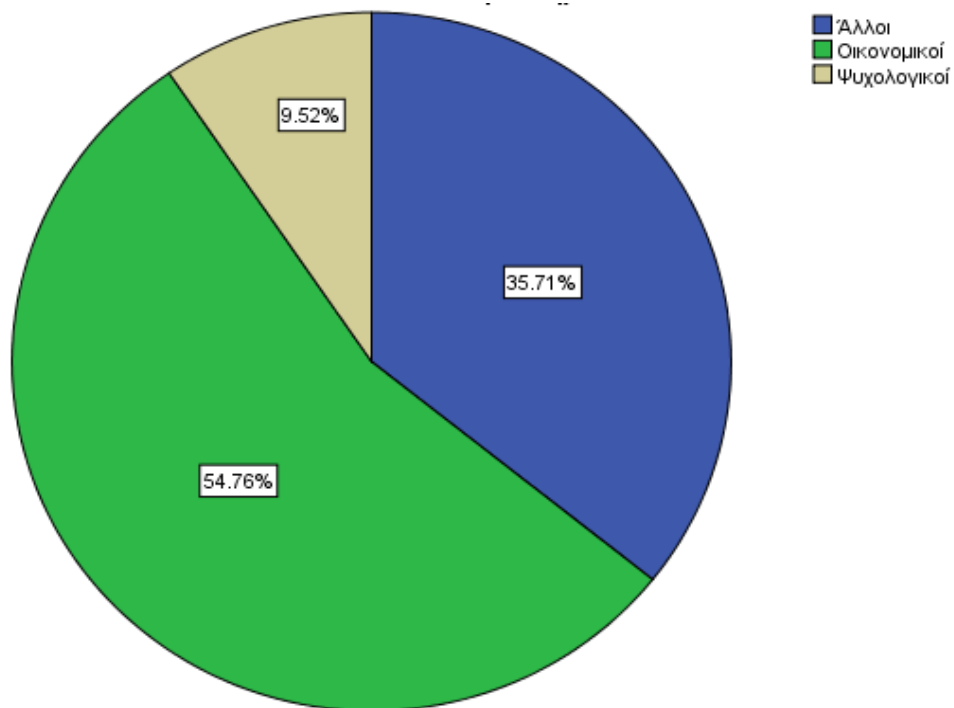


**Γράφημα 11** Πόσο καιρό λαμβάνετε τις συστάσεις;

Στην ερώτηση με την οποία οι πάσχουσες απαντούν για το βαθμό με τον οποίο ακολουθούν τις συστάσεις, η πλειοψηφία δηλώνει πως δεν τις ακολουθεί καθόλου. Πλήρως συμμορφώνεται με τις συστάσεις μόλις το 15.71%. Οι οικονομικοί λόγοι προβάλλονται από τις γυναίκες ως ο σημαντικότερος παράγοντας που τις αποτρέπει από το να συμμορφωθούν στις συστάσεις. Επιπρόσθετα, η επόμενη απάντηση σε όρους ποσοστών είναι οι «άλλοι λόγοι». Η μη προσαρμογή των γυναικών με τις συστάσεις των ειδικών μπορεί να σχετίζεται με το ότι οι συστάσεις αυτές μπορεί να προϋποθέτουν αλλαγές στον τρόπο ζωής τους και σε ισχυρές συνήθειες που έχουν διαμορφωθεί. Επιπλέον, μπορεί οι γυναίκες που δε συμμορφώνονται με τις συστάσεις να μην έχουν πειστεί για τη συμβολή της διατροφής και της άσκησης στην αντιμετώπιση του συνδρόμου.



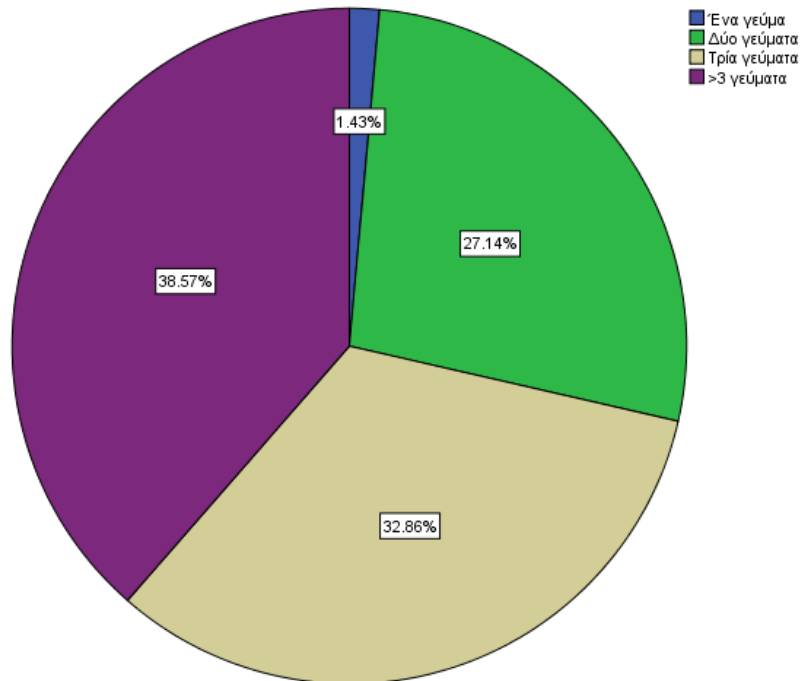
**Γράφημα 12** Σε ποια έκταση ακολουθείτε τις διατροφικές συστάσεις;



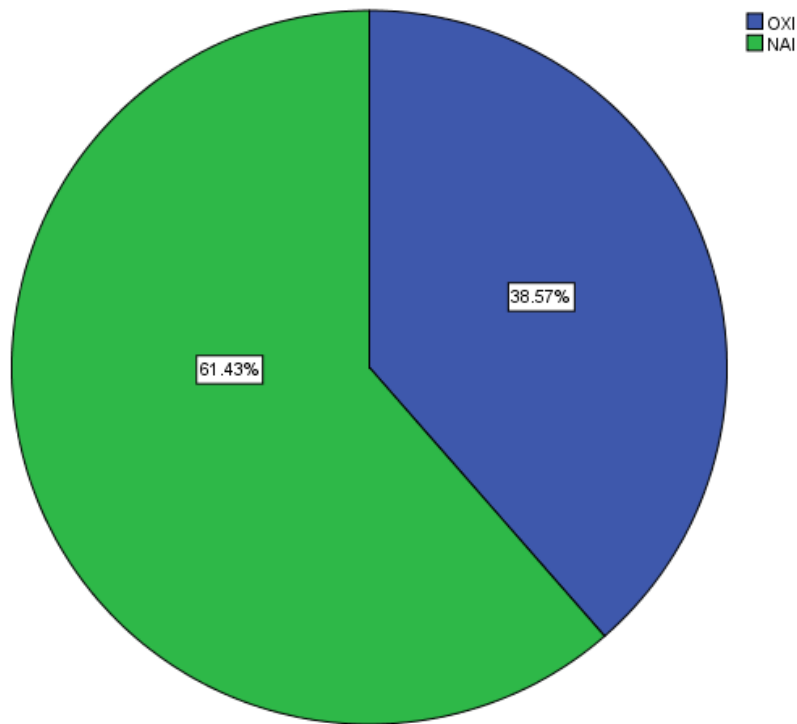
**Γράφημα 13** Ποιοι παράγοντες συντελούν στη μη συμμόρφωση σας με τις οδηγίες του γιατρού / διαιτολόγου;



Στη συνέχεια, γίνονται κάποιες διευκρινιστικές ερωτήσεις σχετικά με τις διατροφικές συνήθειες των γυναικών του δείγματος . Η πλειοψηφία καταναλώνει πάνω από δύο γεύματα. Η πλειοψηφία (61.43%), πιστεύει ότι η διατροφή που ακολουθεί επηρεάζει τα συμπτώματα των πολυκυστικών ωοθηκών.

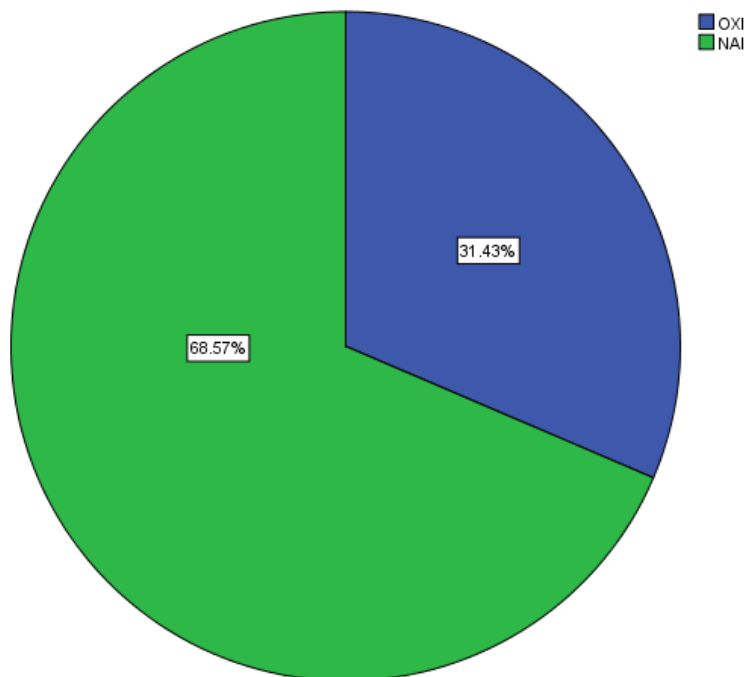


**Γράφημα 14** Πόσα γεύματα παίρνετε την ημέρα;

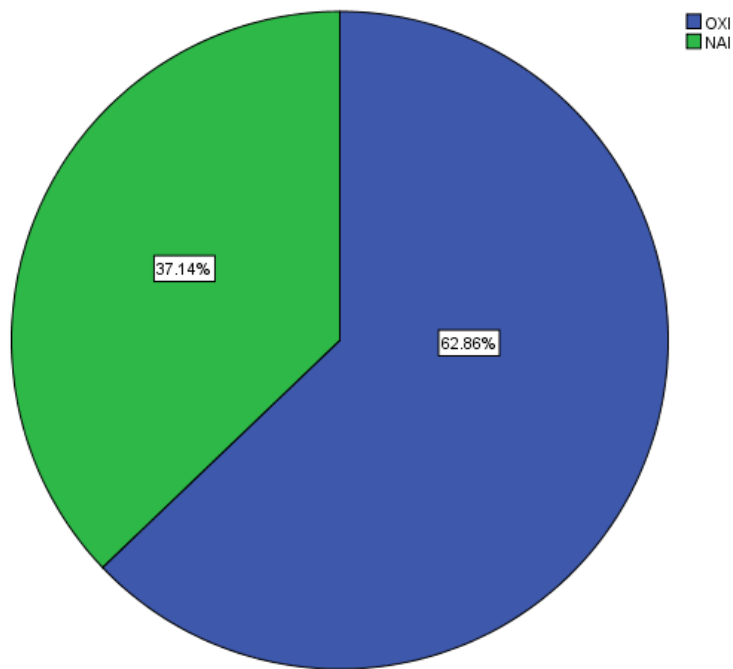


**Γράφημα 15** Πιστεύετε ότι η διατροφή που ακολουθείτε επηρεάζει τα συμπτώματα των πολυκυστικών ωοθηκών;

Παρόλο που το ποσοστό συμμόρφωσης είναι σχετικά μικρό, οι πάσχουσες δηλώνουν πως έχουν προσπαθήσει να αλλάξουν τον τρόπο διατροφής τους ενώ ταυτόχρονα το 37.14% έχει προσπαθήσει να εντάξει τη φυσική δραστηριότητα στην καθημερινή ζωή. Το ποσοστό αυτό συμφωνεί με το χαμηλό ποσοστό συμμόρφωσης στις συστάσεις των ειδικών.

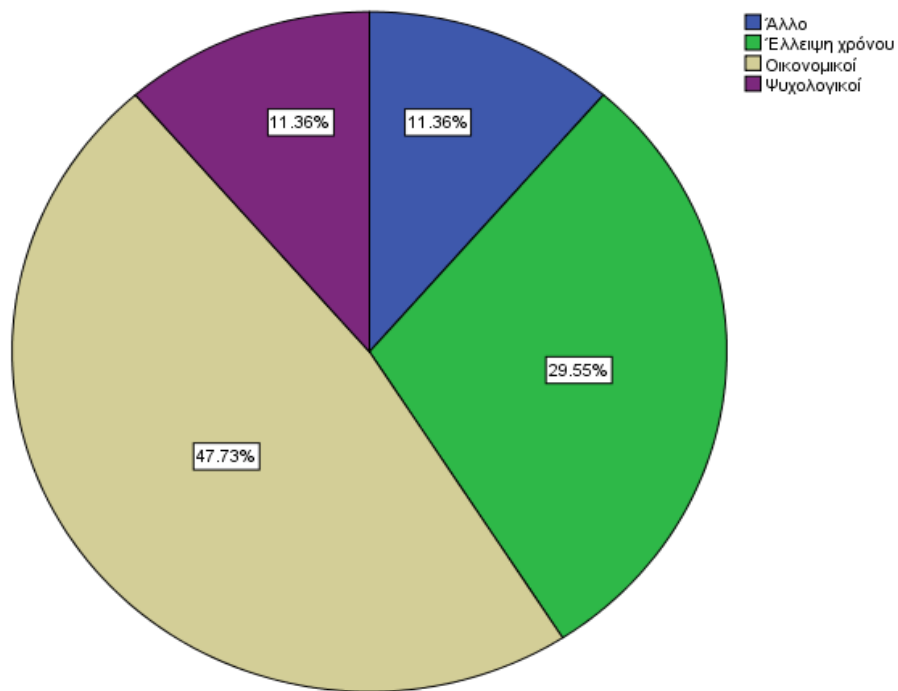


**Γράφημα 16** Έχετε κάνει προσπάθεια να αλλάξετε τον τρόπο διατροφής σας;

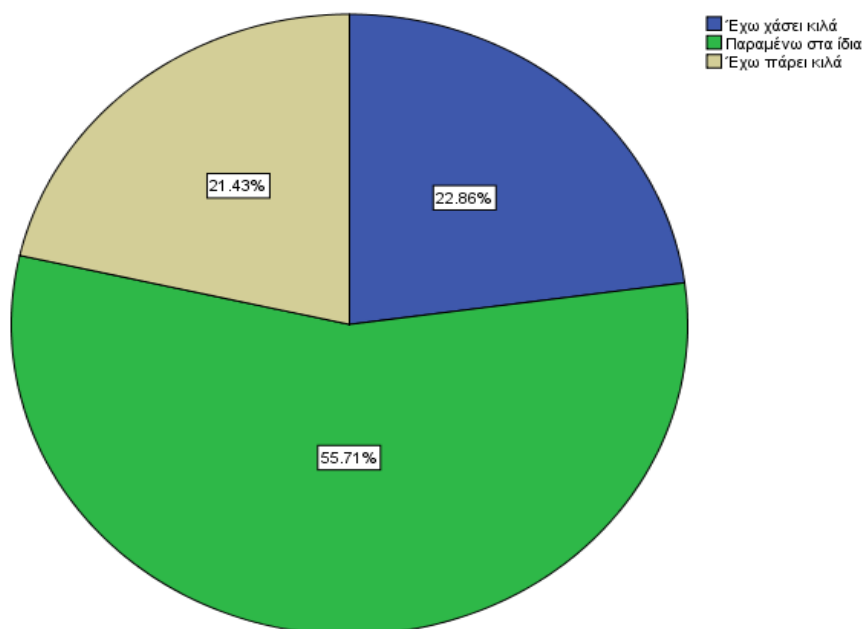


**Γράφημα 17** Από τότε που μάθατε για το πρόβλημα βάλατε τη φυσική δραστηριότητα στην καθημερινή σας ζωή;

Οι περισσότερες γυναίκες οι οποίες δήλωσαν πως δεν έχουν εντάξει την φυσική δραστηριότητα στην καθημερινή ζωή, θεωρούν πως το γεγονός αυτό οφείλεται κυρίως σε οικονομικούς λόγους. Παράλληλα, το 29.55% δηλώνει πως στην έλλειψη χρόνου οφείλεται η έλλειψη φυσικής δραστηριότητας. Επιπλέον το 55.71%, δεν παρατήρησε κάποια αυξομείωση βάρους. Φυσικά, υπάρχουν και αρκετές παρατηρήσεις για τις οποίες οι γυναίκες αντιμετωπίζουν μεταβολή στο σωματικό τους βάρος. Αξίζει να σημειωθεί πως στις μεταβολές αυτές συμβάλλει αφενός η ύπαρξη του συνδρόμου και αφετέρου η προσαρμογή ή όχι στις συστάσεις.



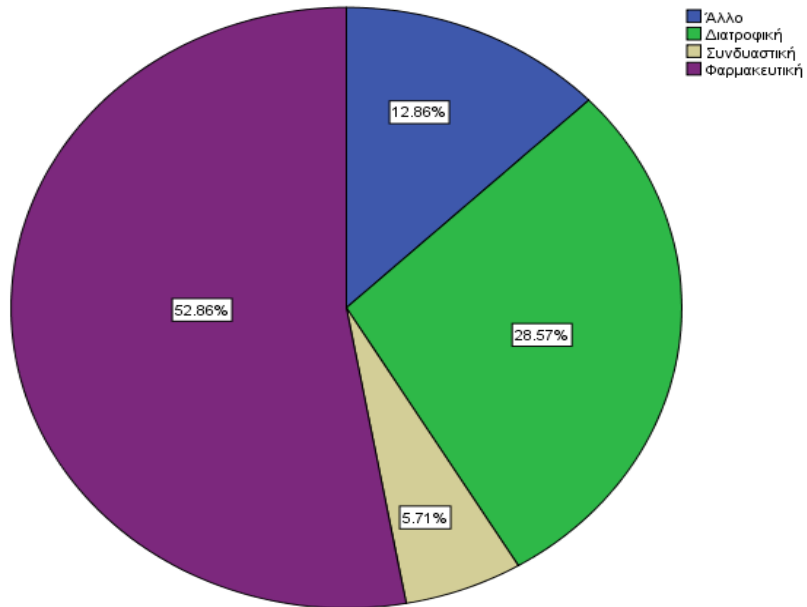
**Γράφημα 18** Ποιος είναι ο λόγος που δεν έχετε εντάξει τη φυσική δραστηριότητα στην καθημερινότητά σας;



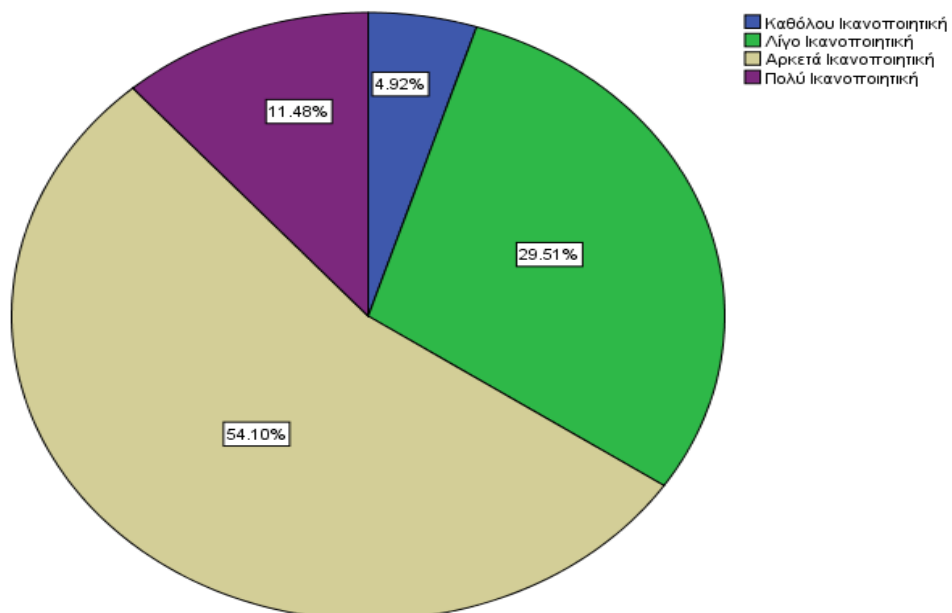
**Γράφημα 19** Από τότε που μάθατε για το πρόβλημα σας τι παρατηρείτε σε σχέση με τα κιλά σας;

Ωστόσο, για την αντιμετώπιση του συνδρόμου σχεδόν το 53% των ερωτηθεισών ακολουθεί φαρμακευτική αγωγή ενώ το σχεδόν το 29% ακολουθεί διατροφική αγωγή και μόνο ένα 6%

κάνει συνδυαστική θεραπεία. Επιπλέον, το 54,1% των ερωτηθείσων βρίσκει αρκετά ικανοποιητική την θεραπεία που ακολουθεί ενώ λίγο ικανοποιητική σχεδόν το 12%.



**Γράφημα 20** Αναφέρετε τη θεραπεία που ακολουθείτε;



**Γράφημα 21** Σε ποιο βαθμό κρίνετε ικανοποιητική τη θεραπεία σε σχέση με τα συμπτώματα των πολυκυστικών ωοθηκών;

### 3.3 Συχνότητα Διαιτητικής Πρόσληψης

Η ανάλυση μας συνεχίζεται με την παρουσίαση των αποτελεσμάτων που προκύπτουν από την επεξεργασία του ερωτηματολογίου για την μεσογειακή διαιτητική πρόσληψη. Στους πίνακες που παρουσιάζουμε δίνονται τα ποσοστά με και χωρίς τις ελλειπούσες τιμές. Η ανάλυση γίνεται επί του συνόλου των απαντημένων ερωτηματολογίων καθώς μόνο 2 είναι οι περιπτώσεις που δεν έδωσαν απάντηση και επομένως τα στατιστικά δεν αλλάζουν σημαντικά. Η παρουσίαση των αποτελεσμάτων γίνεται ανά κατηγορία τροφίμων.

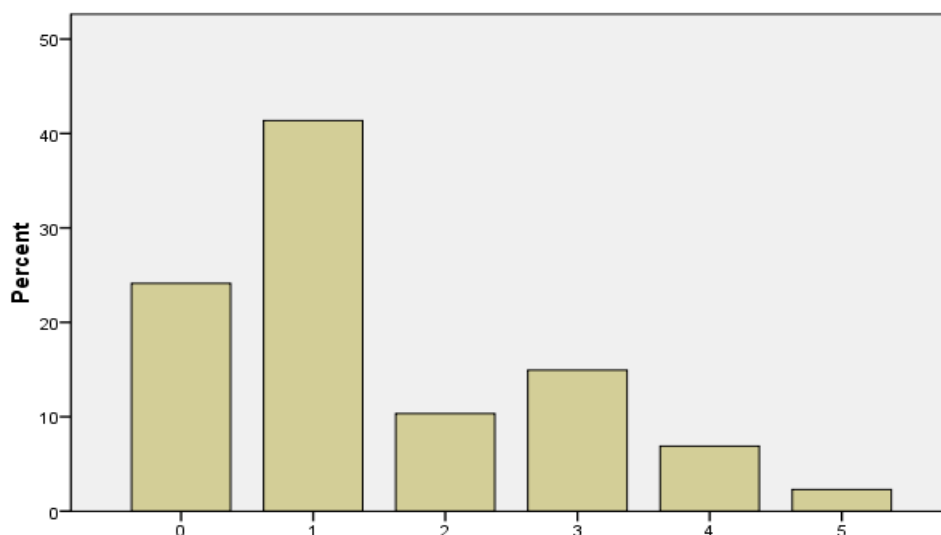
➤ Μη ραφινρισμένα δημητριακά

Στον επόμενο πίνακα δίνεται το ποσοστό των γυναικών που καταναλώνουν μη ραφινρισμένα δημητριακά (ψωμί ολικής αλέσεως, ρύζι κ.α.). «Ποτέ» απαντά το 24,1% των γυναικών ενώ ταυτόχρονα το 41,4% απαντά ότι λαμβάνει από 1 έως 6 φορές την εβδομάδα. Αθροιστικά αυτές οι δύο κατηγορίες συμπεριλαμβάνουν το 65,5%. Το μεγαλύτερο ποσοστό των γυναικών του δείγματος δεν καταναλώνει μη ραφινρισμένα δημητριακά σε μεγάλη συχνότητα εβδομαδιαία. Ωστόσο, αυτή η κατηγορία τροφίμων είναι πολύ σημαντική και συμβάλλει καθοριστικά στη διαμόρφωση ενός υγιεινού διαιτολογίου.

	(μερίδα / εβδομάδα)	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
	0 (Ποτέ)	21	23,6	24,1	24,1
	1 (1-6)	36	40,4	41,4	65,5
	2 (7-12)	9	10,1	10,3	75,9
	3 (13-18)	13	14,6	14,9	90,8
	4 (19-31)	6	6,7	6,9	97,7
	5 (>32)	2	2,2	2,3	100,0
	Total	87	97,8	100,0	
Missing	System	2	2,2		
Total		89	100,0		

**Πίνακας 5** Συχνότητα κατανάλωσης μη ραφινρισμένων δημητριακών

Εν συνεχεία, το 10,2% απαντά ότι λαμβάνει ραφινάρισμένα δημητριακά 7-12 φορές την εβδομάδα ενώ περίπου το 15% των ερωτηθέντων γυναικών απαντά ότι λαμβάνει από 13-18 φορές την εβδομάδα ενώ το υπόλοιπο 6,2% λαμβάνει ραφινάρισμένα δημητριακά περισσότερο από 18 φορές την εβδομάδα.



**Γράφημα 22** Ιστόγραμμα συχνότητας Μη ραφινάρισμένα δημητριακά

➤ Πατάτες

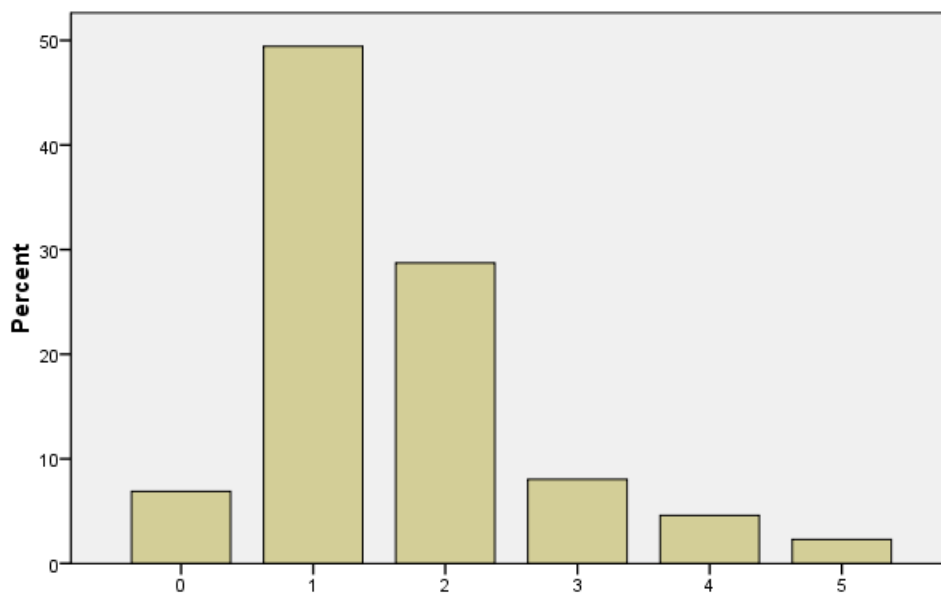
Στον επόμενο πίνακα παρουσιάζουμε την συχνότητα πρόσληψης πατάτας. Η κατανάλωση πατάτας αποδίδει στον οργανισμό υδατάνθρακες. Παρατηρούμε ότι 1-4 φορές την εβδομάδα καταναλώνει το 49,4% ενώ 5-8 φορές το 28,7%. Αθροιστικά έως 8 φορές καταναλώνει το 85% των γυναικών.

	(μερίδα/ εβδομάδα)	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
	0 (Ποτέ)	6	6,7	6,9	6,9
	1 (1-4)	43	48,3	49,4	56,3
	2 (5-8)	25	28,1	28,7	85,1
	3 (9-12)	7	7,9	8,0	93,1

	4 (13-18)	4	4,5	4,6	97,7
	5 (>18)	2	2,2	2,3	100,0
	Total	87	97,8	100,0	
Missing	System	2	2,2		
Total		89	100,0		

**Πίνακας 6** Συχνότητα κατανάλωσης Πατάτες

Στο επόμενο γράφημα παρατηρούμε το ιστόγραμμα συχνοτήτων για την κατανάλωση πατάτας.



**Γράφημα 23** Συχνότητα κατανάλωσης για πατάτες

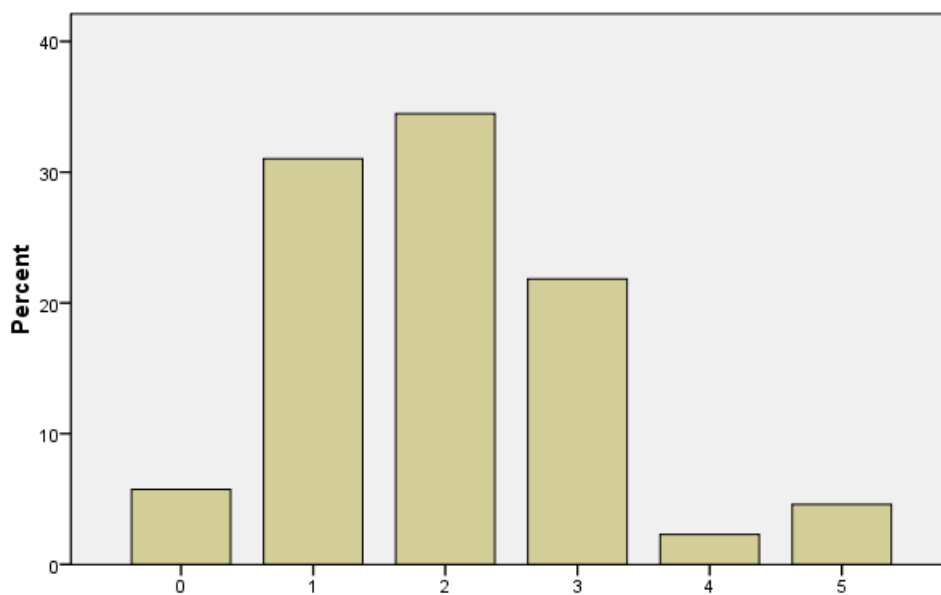
### ➤ Φρούτα

Στον επόμενο πίνακα δίνεται η συχνότητα πρόσληψης φρούτων. Παρατηρούμε ότι 5-8 φορές λαμβάνει το 34,5% και 9-15 το 21,8% των ερωτηθέντων. Η συχνή κατανάλωση φρούτων συνδέεται άμεσα με ευεργετικές για τον ανθρώπινο οργανισμό συνέπειες. Μια πλήρης και ισορροπημένη διατροφή πρέπει απαραίτητα να περιλαμβάνει πολλές μερίδες φρούτων ημερησίως.



	(μερίδα/ εβδομάδα)	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
	0 (Ποτέ)	5	5,6	5,7	5,7
	1 (1-4)	27	30,3	31,0	36,8
	2 (5-8)	30	33,7	34,5	71,3
	3 (9-15)	19	21,3	21,8	93,1
	4 (16-21)	2	2,2	2,3	95,4
	5 (>22)	4	4,5	4,6	100,0
	Total	87	97,8	100,0	
Missing	System	2	2,2		
Total		89	100,0		

**Πίνακας 7** Συχνότητα κατανάλωσης Φρούτων



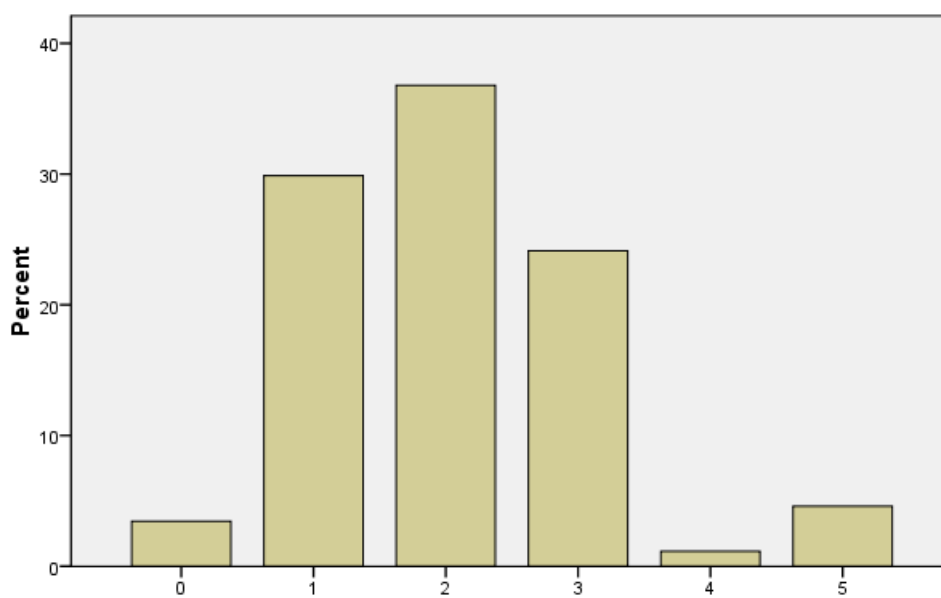
**Γράφημα 24** Συχνότητα κατανάλωσης Φρούτων

➤ **Λαχανικά**

Όσον αφορά την κατανάλωση των λαχανικών το 29.9% καταναλώνει από 1-6 φορές την εβδομάδα. Παρατηρούμε ότι το ποσοστό είναι σχετικά μεγάλο αν σκεφτούμε την καθοριστική συμβολή των λαχανικών στη διατροφική πυραμίδα. Παράλληλα, το 36,8% καταναλώνει λαχανικά με συχνότητα 7-12 μερίδες την εβδομάδα.

	(μερίδα/ εβδομάδα)	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
	0 (Ποτέ)	3	3,4	3,4	3,4
	1 (1-6)	26	29,2	29,9	33,3
	2 (7-12)	32	36,0	36,8	70,1
	3 (13-20)	21	23,6	24,1	94,3
	4 (21-32)	1	1,1	1,1	95,4
	5 (>33)	4	4,5	4,6	100,0
	Total	87	97,8	100,0	
Missing	System	2	2,2		
Total		89	100,0		

**Πίνακας 8** Συχνότητα κατανάλωσης λαχανικών



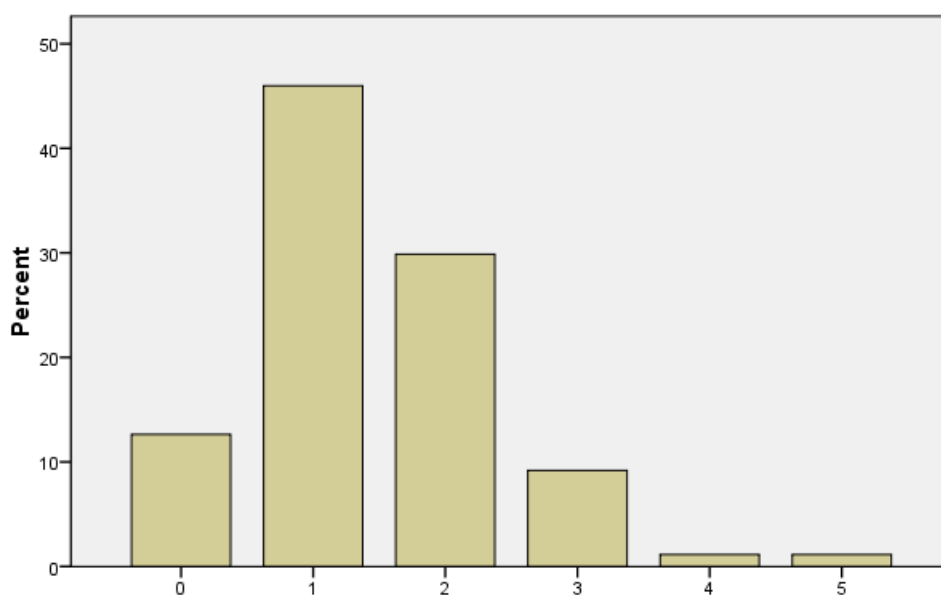
**Γράφημα 25** Συχνότητα κατανάλωσης λαχανικών

➤ Όσπρια

Στον επόμενο πίνακα παρουσιάζεται η συχνότητα πρόσληψης για όσπρια. Το 46% των ερωτηθέντων απάντησε ότι λαμβάνει λιγότερο από 1 φορά την εβδομάδα όσπρια ενώ 1-2 φορές απάντησε σχεδόν το 30%. Εδώ, μπορούμε να κάνουμε μια σημαντική παρατήρηση. Εντυπωσιακά είναι τα ποσοστά των γυναικών που είτε δεν καταναλώνουν καθόλου όσπρια είτε καταναλώνουν μόνο μια μερίδα σε εβδομαδιαίο επίπεδο. Σε συνδυασμό με την ανεπαρκή πρόσληψη φρούτων ή λαχανικών μπορεί να παρατηρηθεί σημαντική ανισορροπία στο επίπεδο των θρεπτικών συστατικών που λαμβάνουν οι γυναίκες του δείγματος.

	(μερίδα/ εβδομάδα)	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
	0 (Ποτέ)	11	12,4	12,6	12,6
	1 (<1)	40	44,9	46,0	58,6
	2 (1-2)	26	29,2	29,9	88,5
	3 (3-4)	8	9,0	9,2	97,7
	4 (5-6)	1	1,1	1,1	98,9
	5 (>6)	1	1,1	1,1	100,0
	Total	87	97,8	100,0	
Missin g	System	2	2,2		
Total		89	100,0		

**Πίνακας 9** Συχνότητα κατανάλωσης Όσπρια



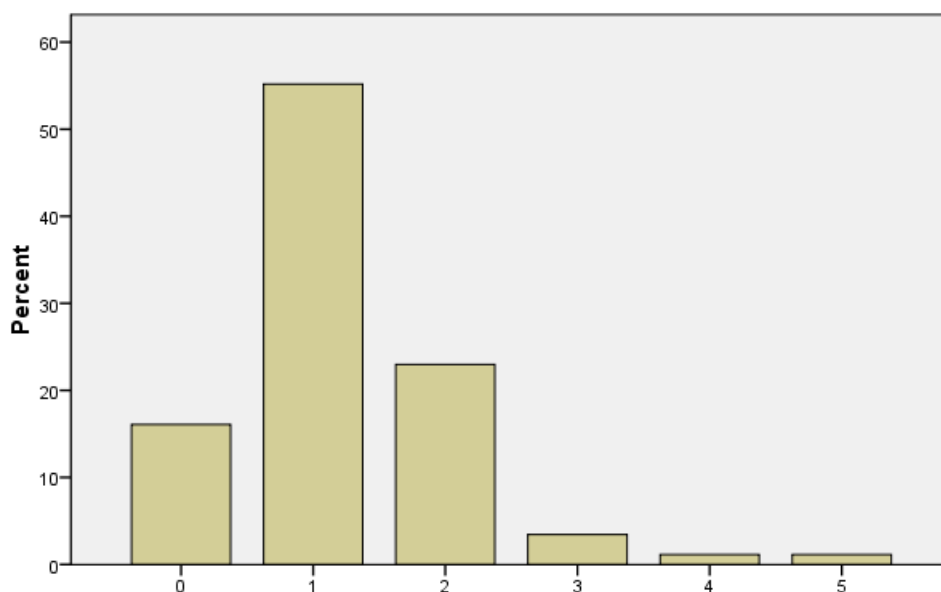
**Γράφημα 26** Συχνότητα κατανάλωσης για Όσπρια

➤ Ψάρι

Από τον πίνακα συχνοτήτων κατανάλωσης ψαριών παρατηρούμε ότι το 16,1% των ερωτηθέντων δεν έχει στην δίαιτά της την κατανάλωση ψαριού ενώ το 55% λαμβάνει ψάρι λιγότερο από 1 φορά την εβδομάδα. Το 23% απαντά ότι λαμβάνει 1-2 φορές την εβδομάδα. Και σε αυτή την κατηγορία τροφίμων βλέπουμε ότι σε γενικές γραμμές δεν υπάρχει μεγάλη συχνότητα κατανάλωσης στο δείγμα μας.

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
	0 (Ποτέ)	14	15,7	16,1	16,1
	1 (<1)	48	53,9	55,2	71,3
	2 (1-2)	20	22,5	23,0	94,3
	3 (3-4)	3	3,4	3,4	97,7
	4 (5-6)	1	1,1	1,1	98,9
	5 (>6)	1	1,1	1,1	100,0
	Total	87	97,8	100,0	
Missing	System	2	2,2		
Total		89	100,0		

**Πίνακας 10** Συχνότητα κατανάλωσης Ψαριού



**Γράφημα 27** Συχνότητα κατανάλωσης Ψαριού

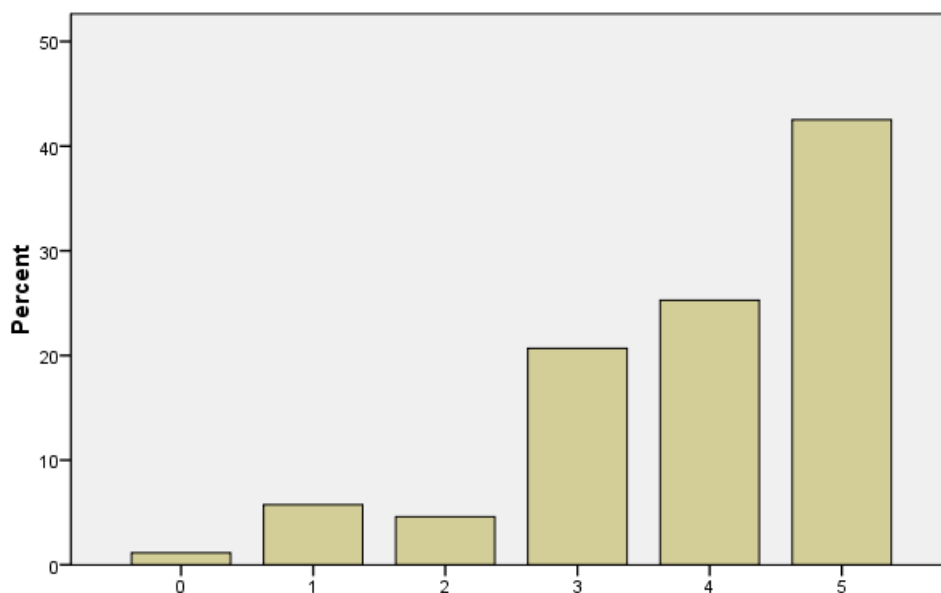
➤ Κόκκινο κρέας και παράγωγα

Από τον επόμενο πίνακα μπορούμε να δούμε ότι το 42,5% των ερωτηθέντων λαμβάνει κόκκινο κρέας περισσότερο από 10 φορές την εβδομάδα ενώ παράλληλα μόνο το 5,7% λαμβάνει 2-3 φορές την εβδομάδα. Αυτό δείχνει μεγάλη εξάρτηση από το κρέας και των παραγώγων του. Τα στοιχεία αυτά συνάδουν και με τα προηγούμενα αποτελέσματα που αποδεικνύουν χαμηλή πρόσληψη φρούτων, λαχανικών και οσπρίων.

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
	0 ( $\leq 1$ )	1	1,1	1,1	1,1
	1 (2-3)	5	5,6	5,7	6,9
	2 (4-5)	4	4,5	4,6	11,5
	3 (6-7)	18	20,2	20,7	32,2
	4 (8-10)	22	24,7	25,3	57,5
	5 ( $> 10$ )	37	41,6	42,5	100,0
	Total	87	97,8	100,0	
Missing	System	2	2,2		
Total		89	100,0		

**Πίνακας 11** Συχνότητα κατανάλωσης κόκκινου κρέατος και παραγώγων

Στο επόμενο γράφημα παρατηρούμε το ιστόγραμμα συχνοτήτων για την κατανάλωση κόκκινου κρέατος.



**Γράφημα 28** Συχνότητα κατανάλωσης κόκκινου κρέατος και παραγώγων

➤ Πουλερικά

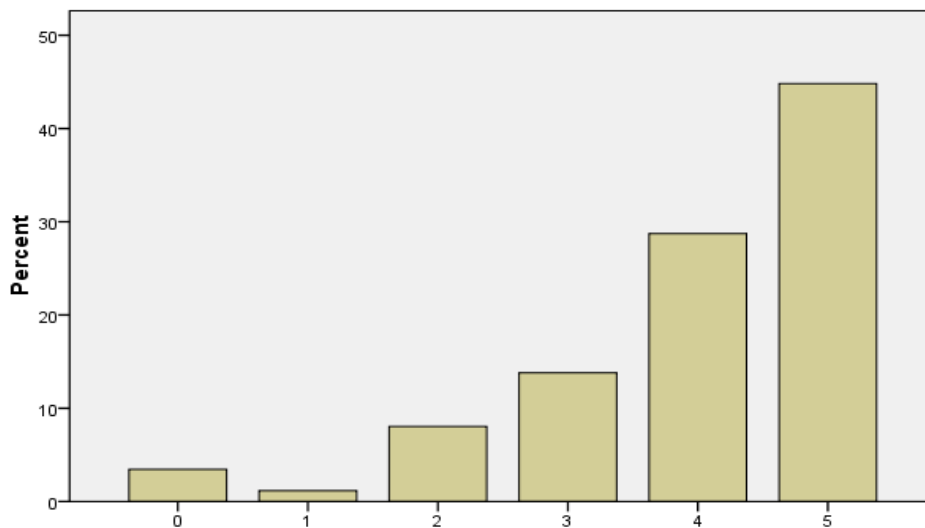
Στον επόμενο πίνακα παρατηρούμε την συχνότητα κατανάλωσης πουλερικών. Ενδιαφέρων είναι ότι παρατηρούμε παρόμοια καταναλωτική συχνότητα με αυτή του κόκκινου κρέατος. Σχεδόν το 45% καταναλώνει περισσότερο από 10 φορές την εβδομάδα πουλερικά. Το 3.4% απαντά ότι καταναλώνει λιγότερο από 3 φορές την εβδομάδα.

Πουλερικά					
		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
	0 ( $\leq 3$ )	3	3,4	3,4	3,4
	1 (4-5)	1	1,1	1,1	4,6
	2 (5-6)	7	7,9	8,0	12,6
	3 (7-8)	12	13,5	13,8	26,4

	4 (9-10)	25	28,1	28,7	55,2
	5 (>10)	39	43,8	44,8	100,0
	Total	87	97,8	100,0	
Missing	System	2	2,2		
Total		89	100,0		

**Πίνακας 12** Συχνότητα κατανάλωσης Πουλερικών

Με αυτά τα δεδομένα μπορούμε να συμπεράνουμε την έντονη εξάρτηση των ερωτηθέντων από το κρέας γενικότερα. Στο επόμενο γράφημα παρουσιάζουμε και το ιστόγραμμα συχνοτήτων.



**Πίνακας 13** Συχνότητα κατανάλωσης Πουλερικών

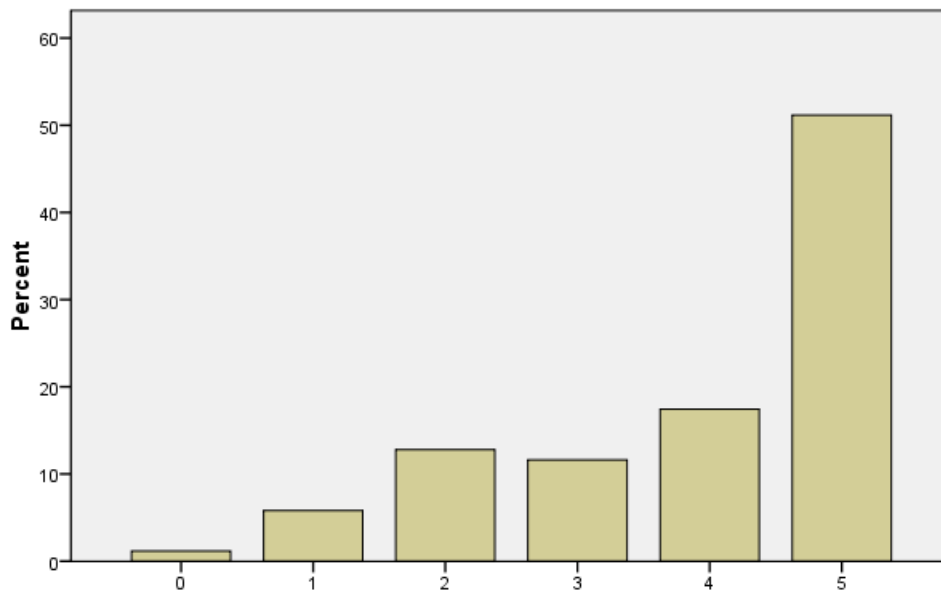
➤ Πλήρες σε λιπαρά γαλακτοκομικά προϊόντα

Στο επόμενο πίνακα δίνεται η συχνότητα κατανάλωσης των εν γένει γαλακτοκομικών προϊόντων. Παρατηρούμε ότι λιγότερο από 10 φορές την εβδομάδα καταναλώνει το 1,2% και περισσότερο από 30 φορές την εβδομάδα το 51,2%. Όπως το κρέας και τα πουλερικά έτσι και τα γαλακτοκομικά προϊόντα αναδεικνύονται σε βασική τροφή.

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
	0 ( $\leq 10$ )	1	1,1	1,2	1,2
	1 (11-15)	5	5,6	5,8	7,0
	2 (16-20)	11	12,4	12,8	19,8
	3 (21-28)	10	11,2	11,6	31,4
	4 (29-30)	15	16,9	17,4	48,8
	5 ( $> 30$ )	44	49,4	51,2	100,0
	Total	86	96,6	100,0	
Missing	System	3	3,4		
Total		89	100,0		

**Πίνακας 14** Συχνότητα κατανάλωσης Πλήρες σε λιπαρά γαλακτοκομικά προϊόντα

Το επόμενο γράφημα παρουσιάζει το ιστόγραμμα συχνοτήτων.



**Γράφημα 29** Συχνότητα κατανάλωσης Πλήρες σε λιπαρά γαλακτοκομικά προϊόντα



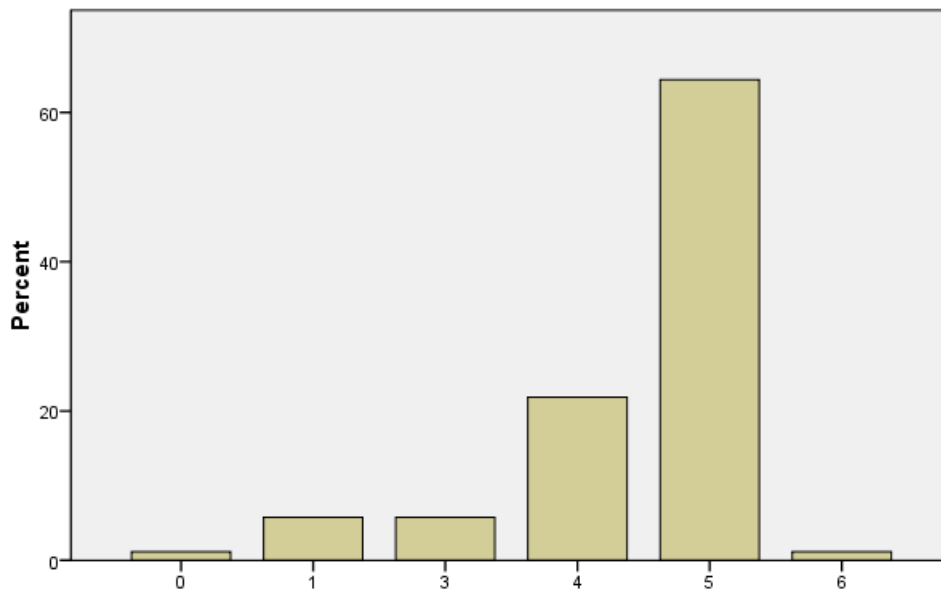
➤ Χρήση ελαιόλαδου στο μαγείρεμα

Από τον επόμενο πίνακα παρατηρούμε ότι μόνο το 1,1% των ερωτηθέντων χρησιμοποιεί καθημερινά ελαιόλαδο στο μαγείρεμα ενώ 3-5 φορές την εβδομάδα χρησιμοποιεί το 64,4%.

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
	0 (Ποτέ)	1	1,1	1,1	1,1
	1 (Σπάνια)	5	5,6	5,7	6,9
	3 (<1)	5	5,6	5,7	12,6
	4 (1-3)	19	21,3	21,8	34,5
	5 (3-5)	56	62,9	64,4	98,9
	6 (Καθημερινά)	1	1,1	1,1	100,0
	Total	87	97,8	100,0	
Missing	System	2	2,2		
Total		89	100,0		

**Πίνακας 15** Συχνότητα χρήσης ελαιόλαδου στο μαγείρεμα

Παρακάτω δίνουμε το ιστόγραμμα χρήσης ελαιόλαδου.



**Πίνακας 16** Συχνότητα χρήσης ελαιόλαδου στο μαγείρεμα

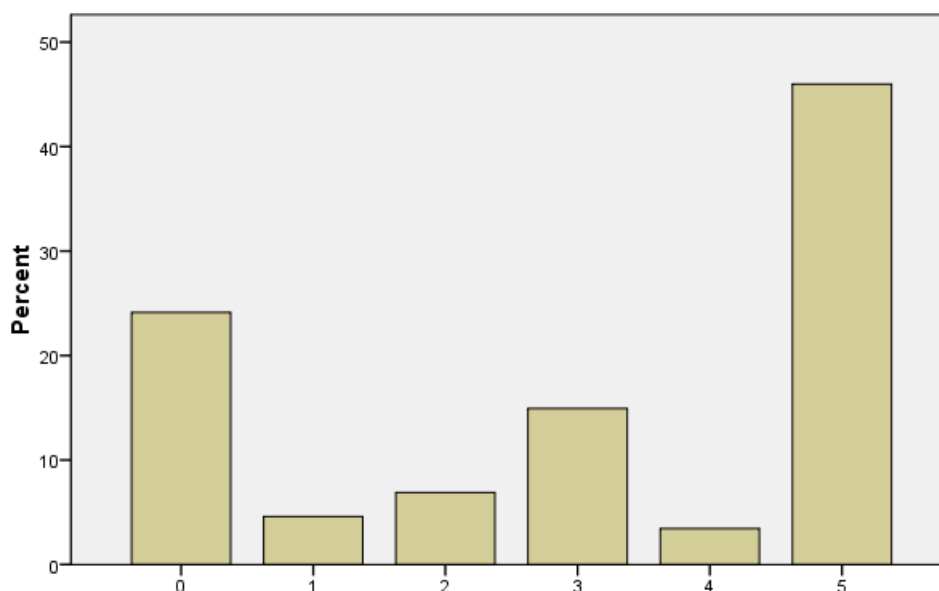
➤ Αλκοολούχα ποτά

Στον επόμενο πίνακα δίνουμε την συχνότητα κατανάλωσης αλκοολούχων ποτών. Το 24,1% πίνει λιγότερο από 300ml αλκοόλ την εβδομάδα. Σχεδόν το 15% πίνει 500ml αλκοόλ ενώ το 46% απαντά ότι πίνει περισσότερο από 700ml η καθόλου αλκοόλ την εβδομάδα.

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
	0 (<300)	21	23,6	24,1	24,1
	1 (300)	4	4,5	4,6	28,7
	2 (400)	6	6,7	6,9	35,6
	3 (500)	13	14,6	14,9	50,6
	4 (600)	3	3,4	3,4	54,0
	5 (>700 ή 0)	40	44,9	46,0	100,0
	Total	87	97,8	100,0	
Missing	System	2	2,2		
Total		89	100,0		

**Πίνακας 17** Κατανάλωση αλκοολούχων ποτών

Στο επόμενο γράφημα παρατηρούμε το ιστόγραμμα συχνοτήτων για την κατανάλωση αλκοόλ.



**Πίνακας 18** Κατανάλωση αλκοολούχων ποτών

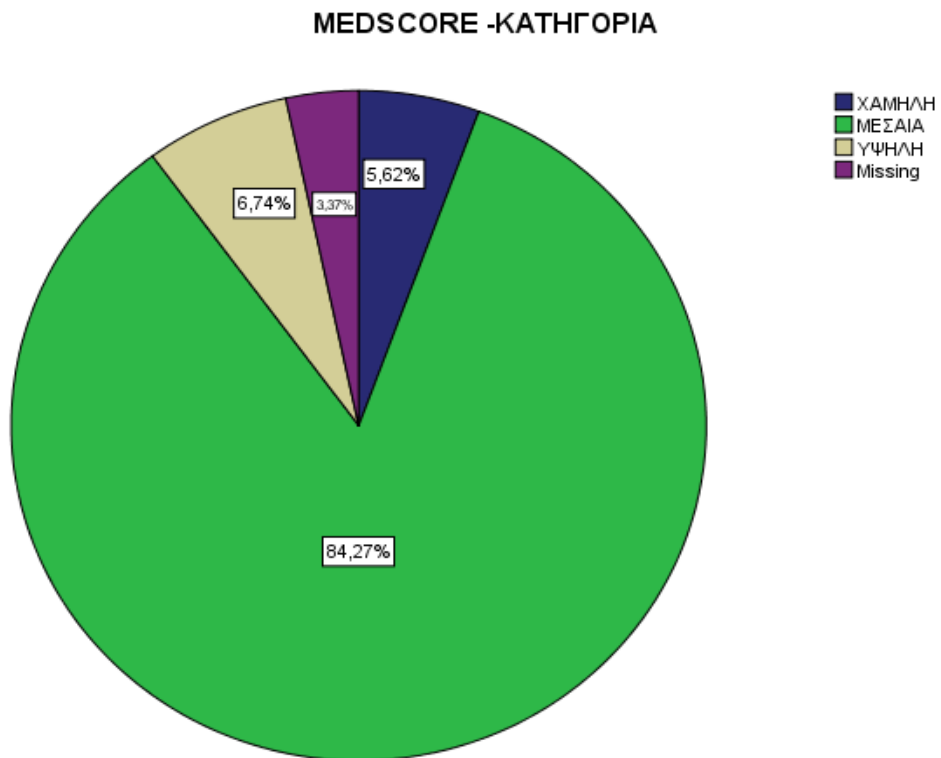
### **3.4 Medscore**

Στον επόμενο πίνακα έχουμε την συμμόρφωση στην μεσογειακή διατροφή βάσει της συχνότητας πρόσληψης των προαναφερθεισών τροφών. Χαμηλή συμμόρφωση επιδεικνύουν το 5.8% ενώ το 87,2% δείχνει ότι έχει μεσαία συμμόρφωση ως προς την μεσογειακή δίαιτα.

	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Χαμηλή (0-20)	5	5,6	5,8	5,8

	Μεσαία (21-35)	75	84,3	87,2	93,0
	Υψηλή (36-55)	6	6,7	7,0	100,0
	Total	86	96,6	100,0	
Missing	System	3	3,4		
Total		89	100,0		

**Πίνακας 19** Πίνακας Συχνότητων συμμόρφωσης στη μεσογειακή διαίτα



**Γράφημα 30** Επίπεδα συμμόρφωσης στη μεσογειακή διαίτα

## Συμπεράσματα

Στην εργασία αυτή παρουσιάσαμε και αναλύσαμε θεωρητικά τους παράγοντες στους οποίους οφείλεται το σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών. Χαρακτηριστικά υπάρχουν τέσσερις κύριοι παράγοντες στους οποίους οφείλεται το σύνδρομο: γενετικοί, προγεννητικοί, περιβαλλοντικοί και άλλοι παράγοντες. Το σύνδρομο προσβάλλει το 1-5% του γενικού πληθυσμού των γυναικών και το 20-50% των γυναικών με πρόβλημα ωοθυλακιορρηξίας. Χαρακτηριστικά του συνδρόμου είναι ο υπερανδρογονισμός και οι χρόνιες διαταραχές της ωορρηξίας και εκδηλώνεται κλινικά με την εμφάνιση υπερτρίχωσης, ακμής ή αλωπεκίας σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας. Συσχετίζεται με την παρουσία παχυσαρκίας και άλλων μεταβολικών διαταραχών, όπως για παράδειγμα αντίσταση στην ινσουλίνη. Η αιτιολογία του συνδρόμου δεν είναι ακόμα γνωστή, οφείλεται κυρίως, στην υπερβολική έκκριση ανδρογόνων.

Βασικά διαγνωστικά κριτήρια για την αναγνώριση του συνδρόμου πολυκυστικών ωοθηκών είναι ο υπερανδρογονισμός, η δυσλειτουργία ωοθηκών (μη φυσιολογική και σταθερή ωορρηξία ή ανωορρηξία), και η ύπαρξη πολυκυστικών ωοθηκών. Επιπλέον θα πρέπει να υπάρχει απαραίτητα ο υπερανδρογονισμός σε συνδυασμό με δυσλειτουργία των ωοθηκών ή πολυκυστικές ωοθήκες. Επιπλέον υπάρχουν και διάφορα διαγνωστικά τεστ όπως υπερηχογράφημα έσω γεννητικών οργάνων με σκοπό να τεκμηριωθεί η παρουσία πολλαπλών ωοθυλακίων σε τουλάχιστον 1 από τις 2 ωοθήκες ή να γίνει έλεγχος για ανωμαλίες του ενδομήτριου. Άλλο τεστ αφορά τον ορμονικό έλεγχο ή επίπεδα ινσουλίνης νηστείας με σκοπό να αποκλειστούν άλλες αιτίες αμηνόρροιας (για παράδειγμα εγκυμοσύνη, πρόωμη ωοθηκική ανεπάρκεια) και να αποκλειστούν άλλες αιτίες υψηλών επιπέδων κορτιζόλης (για παράδειγμα σύνδρομο Cushing) έλεγχος για αντίσταση στην ινσουλίνη.

Παράλληλα, οι γυναίκες με PCOS αντιμετωπίζουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης διαφόρων κλινικών καταστάσεων, γεγονός που κρίνει επιτακτική την ανάγκη για πρόληψη, αναγνώριση και θεραπεία αυτών των επιπλοκών όπως παχυσαρκία, σακχαρώδη διαβήτη, μεταβολικό σύνδρομο, καρκίνος. Μια μετά-ανάλυση επιβεβαίωσε ότι ο επιπολασμός της διαταραγμένης ανοχής στη γλυκόζη και του σακχαρώδους διαβήτη τύπου II είναι αυξημένος στις γυναίκες με PCOS, σε σχέση με εκείνες που δεν εμφανίζουν το σύνδρομο. Αξίζει να σημειωθεί πως οι ασθενείς με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών δεν είναι πάντα υπέρβαρες αλλά το σύνδρομο αυτό είναι ισχυρά συνδεδεμένο με την κοιλιακή παχυσαρκία

και την αντίσταση στην ινσουλίνη. Πολλές μελέτες σε υπέρβαρα και παχύσαρκα άτομα έδειξαν ευεργετικά αποτελέσματα, ακόμη και με μέτρια απώλεια βάρους στην ευαισθησία στην ινσουλίνη και στο προφίλ καρδιαγγειακού κίνδυνου. Διάφορες μελέτες σε ασθενείς με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών επιβεβαιώνουν ότι μέτρια απώλεια βάρους βελτιώνει την ανοχή/δυσανεξία στην γλυκόζη, το προφίλ καρδιαγγειακού κίνδυνου και την αναπαραγωγική λειτουργία. Βρέθηκε ότι μέτρια απώλεια βάρους που επιτυγχάνεται σε σύντομο χρονικό διάστημα μπορεί να βελτιώσει ορισμένες από τις ενδοκρινικές ανωμαλίες που σχετίζονται με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών.

Από τα παραπάνω, γίνεται αντιληπτό πως το σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών είναι άρρηκτα συνδεδεμένο με όλους τους παράγοντες που επηρεάζουν το βάρος, τη φυσική κατάσταση των ασθενών και τον τρόπο ζωής που ακολουθούν. Ειδικότερα, το ερευνητικό ενδιαφέρον στρέφεται τόσο στη μελέτη της επίδρασης της διατροφής στην πρόληψη ή την αντιμετώπιση του συνδρόμου, όσο και στην προώθηση της απαραίτητης πληροφόρησης στις ομάδες ενδιαφερομένων. Για το λόγο αυτό, στα πλαίσια της παρούσας εργασίας συλλέχθηκαν στοιχεία με σκοπό τη διερεύνηση του επιπέδου πληροφόρησης, το επίπεδο συμμόρφωσης με τις ιατρικές και διατροφικές συστάσεις, καθώς και τα βασικά χαρακτηριστικά των γυναικών που αντιμετωπίζουν το σύνδρομο στο δείγμα μας.

Εν κατακλείδι, από την εμπειρική μελέτη την οποία διενεργήσαμε παρατηρούμε ότι σχεδόν το 40% δεν έχει ενημερωθεί για την σχέση του συνδρόμου και διατροφής ενώ πάνω από το 55% δεν έχει συμβουλευτεί ποτέ να επισκεφθεί διαιτολόγο/διατροφολόγο. Σχεδόν το 40% των γυναικών του δείγματος δεν πιστεύει ότι η διατροφή επηρεάζει τα συμπτώματα πολυκυστικών ωοθηκών ενώ ένα εντυπωσιακό ποσοστό της τάξης του 80% αυτών δεν ακολουθεί κάποια συγκεκριμένη διατροφή. Παράλληλα, το 53% ακολουθεί φαρμακευτική αγωγή και το 54% την κρίνει αρκετά ικανοποιητική. Παρόλα αυτά το 63% δεν ακολουθεί κάποια συγκεκριμένη φυσική δραστηριότητα παρά τις συστάσεις του γιατρού. Επιπρόσθετα το 87% δείχνει να έχει μεσαία συμμόρφωση ως προς την μεσογειακή δίαιτα. Τα συμπεράσματα αυτά είναι ιδιαίτερα χρήσιμα καθώς μας βοηθούν να σκιαγραφήσουμε το προφίλ των γυναικών που αντιμετωπίζουν το σύνδρομο. Είναι φανερό πως υπάρχει σε αρκετές περιπτώσεις ελλιπής ενημέρωση σχετικά με τη σχέση της διατροφής με το σύνδρομο. Επιπλέον, παρόλο που το ποσοστό των γυναικών που ακολουθεί φαρμακευτική αγωγή για την αντιμετώπιση των συμπτωμάτων είναι σημαντικό, παρατηρείται πως δεν δίνεται ιδιαίτερη έμφαση στη δημιουργία ενός επιτυχημένου συνδυασμού της φαρμακευτικής αγωγής με το κατάλληλο διατροφικό μίγμα και τη φυσική δραστηριότητα.

Καθώς υπάρχει πληθώρα μελετών που αποδεικνύουν την ευεργετική επίδραση ενός ισορροπημένου διαιτολογίου και της συστηματικής δραστηριότητας στην υγεία των γυναικών που αντιμετωπίζουν το σύνδρομο, είναι σημαντικό να προωθηθεί η πλήρης ενημέρωση των γυναικών αυτών και η ανάδειξη της μεγάλης σημασίας που έχει η συμμόρφωση στη μεσογειακή διατροφή γενικά σε σωματικό, μεταβολικό και ορμονικό επίπεδο και ειδικά σε επίπεδο γυναικολογικής ισορροπίας.

## Βιβλιογραφία

Abbott DH, Dumesic DA, Franks S. Developmental origin of polycystic ovary syndrome - a hypothesis. *The Journal of endocrinology*. [Review]. 2002 Jul;174(1):1-5. 91 38.

ACOG Practice Bulletin No. 108: Polycystic ovary syndrome. *Obstetrics and gynecology*. [Practice Guideline]. 2009 Oct;114(4):936-49.

Alvarez-Blasco F, Botella-Carretero JI, San Millan JL, Escobar-Morreale HF. Prevalence and characteristics of the polycystic ovary syndrome in overweight and obese women. *Archives of internal medicine*. [Comparative Study Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2006 Oct 23;166(19):2081-6.

Apridonidze T, Essah PA, Luorno MJ, Nestler JE. Prevalence and characteristics of the metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. [Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.]. 2005 Apr;90(4):1929-35.

Arnold L, Mann JI, Ball MJ. Metabolic effects of alterations in meal frequency in type 2 diabetes. *Diabetes care*. [Clinical Trial Comparative Study Randomized Controlled Trial]. 1997 Nov;20(11):1651-4.

Ayas NT, White DP, Al-Delaimy WK, Manson JE, Stampfer MJ, Speizer FE, et al. A prospective study of self-reported sleep duration and incident diabetes in women. *Diabetes care*. [Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.]. 2003 Feb;26(2):380-4.

Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Futterweit W, Janseen OE, Lergo RS: Position statement: criteria for defining PCOS as a predominantly hyperandrogenic society guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2006: 4237- 4245

Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Futterweit W, et al. The Androgen Excess and PCOS Society criteria for the polycystic ovary syndrome: the complete task force report. *Fertility and sterility*. [Practice Guideline Review]. 2009 Feb;91(2):456-88.

Azziz R, Dumesic DA, Goodarzi MO. Polycystic ovary syndrome: an ancient disorder? *Fertility and sterility*. [Historical Article Research Support, N.I.H., Extramural Research Support, Non-U.S. Gov't Review]. 2011 Apr;95(5):1544-8.

Badawy A, Elnashar A. Treatment options for polycystic ovary syndrome. *International journal of women's health*. 2011;3:25-35.

Barnes RB, Rosenfield RL, Ehrmann DA, Cara JF, Cuttler L, Levitsky LL, et al. Ovarian hyperandrogenism as a result of congenital adrenal virilizing disorders: evidence for perinatal masculinization of neuroendocrine function in women. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. [Clinical Trial Comparative Study Research Support, Non-U.S. Gov't Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.]. 1994 Nov;79(5):1328-33.



Bertelsen J, Christiansen C, Thomsen C, Poulsen PL, Vestergaard S, Steinov A, et al. Effect of meal frequency on blood glucose, insulin, and free fatty acids in NIDDM subjects. 99

Berteus Forslund H, Klingstrom S, Hagberg H, Londahl M, Torgerson JS, Lindroos AK. Should snacks be recommended in obesity treatment? A 1-year randomized clinical trial. *European journal of clinical nutrition*. [Randomized Controlled Trial Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2008 Nov;62(11):1308-17.

Bixler EO, Vgontzas AN, Lin HM, Ten Have T, Rein J, Vela-Bueno A, et al. Prevalence of sleep-disordered breathing in women: effects of gender. *American journal of respiratory and critical care medicine*. [Comparative Study Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.]. 2001 Mar;163(3 Pt 1):608-13.

Boomsma CM, Eijkemans MJ, Hughes EG, Visser GH, Fauser BC, Macklon NS. A meta-analysis of pregnancy outcomes in women with polycystic ovary syndrome. *Human reproduction update*. [Meta-Analysis Research Support, Non-U.S. Gov't Review]. 2006 Nov-Dec;12(6):673-83.

Broekmans FJ, Knauff EA, Valkenburg O, Laven JS, Eijkemans MJ, Fauser BC. PCOS according to the Rotterdam consensus criteria: Change in prevalence among WHO-II anovulation and association with metabolic factors. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology*. [Multicenter Study]. 2006 Oct;113(10):1210-7.

Bronstein J, Tawdekar S, Liu Y, Pawelczak M, David R, Shah B. Age of onset of polycystic ovarian syndrome in girls may be earlier than previously thought. *Journal of pediatric and adolescent gynecology*. [Review]. 2011 Feb;24(1):15-20.

Bruner B, Chad K, Chizen D. Effects of exercise and nutritional counseling in women with polycystic ovary syndrome. *Applied physiology, nutrition, and metabolism = Physiologie appliquee, nutrition et metabolisme*. [Randomized Controlled Trial]. 2006 Aug;31(4):384-91.

Buggs C, Rosenfield RL. Polycystic ovary syndrome in adolescence. *Endocrinology and metabolism clinics of North America*. [Research Support, N.I.H., Extramural Research Support, Non-U.S. Gov't Research Support, U.S. Gov't, P.H.S. Review]. 2005 Sep;34(3):677-705, x.

Callahan TL, Caughey AB. *Obstetrics & gynecology*. 5th ed. Philadelphia, Pa. ; London: Lippincott Williams & Wilkins; 2009.

Carlson O, Martin B, Stote KS, Golden E, Maudsley S, Najjar SS, et al. Impact of reduced meal frequency without caloric restriction on glucose regulation in healthy, normal-weight middle-aged men and women. *Metabolism: clinical and experimental*. [Randomized Controlled Trial Research Support, N.I.H., Intramural]. 2007 Dec;56(12):1729-34.

Carmina E. Metabolic syndrome in polycystic ovary syndrome. *Minerva ginecologica*. [Review]. 2006 Apr;58(2):109-14.

Ceelen M, van Weissenbruch MM, Vermeiden JP, van Leeuwen FE, Delemarre-van de Waal HA. Pubertal development in children and adolescents born after IVF and spontaneous conception. *Hum Reprod*. 2008 Dec;23(12):2791-8.

Chittenden BG, Fullerton G, Maheshwari A, Bhattacharya S. Polycystic ovary syndrome and the risk of gynaecological cancer: a systematic review. *Reproductive biomedicine online*. [Meta-Analysis Review]. 2009 Sep;19(3):398-405.

Consensus on infertility treatment related to polycystic ovary syndrome. *Fertility and sterility*. [Consensus Development Conference Practice Guideline Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2008 Mar;89(3):505-22.

Conway GS, Honour JW, Jacobs HS. Heterogeneity of the polycystic ovary syndrome: clinical, endocrine and ultrasound features in 556 patients. *Clinical endocrinology*. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. 1989 Apr;30(4):459-70.

Conway GS, Jacobs HS. Clinical implications of hyperinsulinaemia in women. *Clinical endocrinology*. [Review]. 1993 Dec;39(6):623-32.

Creanga AA, Bradley HM, McCormick C, Witkop CT. Use of metformin in polycystic ovary syndrome: a meta-analysis. *Obstetrics and gynecology*. [Meta-Analysis]. 2008 Apr;111(4):959-68.

Cresswell JL, Barker DJ, Osmond C, Egger P, Phillips DI, Fraser RB. Fetal growth, length of gestation, and polycystic ovaries in adult life. *Lancet*. 1997 Oct 18;350(9085):1131-5.

de Franca Neto AH, Rogatto S, Do Amorim MM, Tamanaha S, Aoki T, Aldrighi JM. Oncological repercussions of polycystic ovary syndrome. *Gynecological endocrinology : the official journal of the International Society of Gynecological Endocrinology*. [Review]. 2010 Oct;26(10):708-11.

De Graaf C. Chapter 3: Nutritional definitions of the meal. In: Meiselman H, ed. *The Science, Culture, Business and Art of Eating*. . Gaithersburg: MD: Aspen Publication; 2006.

De Leo V, la Marca A, Petraglia F. Insulin-lowering agents in the management of polycystic ovary syndrome. *Endocrine reviews*. [Review]. 2003 Oct;24(5):633-67.

Deligeoroglou E, Kouskouti C, Christopoulos P. The role of genes in the polycystic ovary syndrome: predisposition and mechanisms. *Gynecological endocrinology : the official journal of the International Society of Gynecological Endocrinology*. [Review]. 2009 Sep;25(9):603-9.

Dewailly D. The ovarian markers of the FSH insufficiency in functional hypothalamic amenorrhoea. *Hum Reprod* 2005; 20: 101-107

Diabetes care. [Clinical Trial Randomized Controlled Trial Research Support, Non-U.S. Gov't]. 1993 Jan;16(1):4-7.

Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes care*. 2007 Jan;30 Suppl 1:S42-7.

Diamanti-Kandarakis E, Bourguignon JP, Giudice LC, Hauser R, Prins GS, Soto AM, et al. Endocrine-disrupting chemicals: an Endocrine Society scientific statement. *Endocrine reviews*. [Consensus Development Conference Research Support, N.I.H., Extramural Research Support, Non-U.S. Gov't Review]. 2009 Jun;30(4):293-342. 92

Diamanti-Kandarakis E, Christakou C, Marinakis E. Phenotypes and environmental factors: their influence in PCOS. *Current pharmaceutical design*. [Review]. 2012;18(3):270-82.

Diamanti-Kandarakis E, Dunaif A. Insulin Resistance and the Polycystic Ovary Syndrome Revisited: An Update on Mechanisms and Implications. *Endocrine reviews*. 2012 Oct 12.

Diamanti-Kandarakis E, Dunaif A. New perspectives in polycystic ovary syndrome. *Trends in endocrinology and metabolism: TEM*. 1996 Oct;7(8):267-71.

Diamanti-Kandarakis E, Kouli CR, Bergiele AT, Filandra FA, Tsianateli TC, Spina GG, et al. A survey of the polycystic ovary syndrome in the Greek island of Lesbos: hormonal and 90 metabolic profile. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 1999 Nov;84(11):4006-11.

Diamanti-Kandarakis E, Piperi C, Kalofoutis A, Creatsas G. Increased levels of serum advanced glycation end-products in women with polycystic ovary syndrome. *Clinical endocrinology*. 2005 Jan;62(1):37-43.

Diamanti-Kandarakis E, Piperi C, Spina J, Argyrakopoulou G, Papanastasiou L, Bergiele A, et al. Polycystic ovary syndrome: the influence of environmental and genetic factors. *Hormones (Athens)*. [Review]. 2006 Jan-Mar;5(1):17-34.

Dokras A, Clifton S, Futterweit W, Wild R. Increased risk for abnormal depression scores in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Obstetrics and gynecology*. 2011 Jan;117(1):145-52.

Dunaif A GJ, Haseltine FP, Merriam GR. *Current issues in endocrinology and metabolism: polycystic ovary syndrome*. Boston: Blackwell; 1992.

Dunaif A, Segal KR, Futterweit W, Dobrjansky A. Profound peripheral insulin resistance, independent of obesity in PCOS. *Diabetes* 1989; 38: 1165-1174

Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome: mechanism and implications for pathogenesis. *Endocrine reviews*. [Research Support, Non-U.S. Gov't Research Support, U.S. Gov't, P.H.S. Review]. 1997 Dec;18(6):774-800.

Ehrmann DA. Polycystic ovary syndrome. *The New England journal of medicine*. [Research Support, Non-U.S. Gov't Research Support, U.S. Gov't, P.H.S. Review]. 2005 Mar 24;352(12):1223-36.

Farshchi H, Rane A, Love A, Kennedy L. Diet and nutrition in polycystic ovary syndrome (PCOS): Pointers for nutritional management, *Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 2007, 27: 762-773

Fauser BC, Tarlatzis BC, Rebar RW, Legro RS, Balen AH, Lobo R, et al. Consensus on women's health aspects of polycystic ovary syndrome (PCOS): the Amsterdam ESHRE/ASRM-Sponsored 3rd PCOS Consensus Workshop Group. *Fertility and sterility*. [Consensus Development Conference Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2012 Jan;97(1):28-38 e25.

Fearnley EJ, Marquart L, Spurdle AB, Weinstein P, Webb PM. Polycystic ovary syndrome increases the risk of endometrial cancer in women aged less than 50 years: an Australian case-control study. *Cancer causes & control : CCC*. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2010 Dec;21(12):2303-8.

Ferriman D, Gallway JD. Clinical assessment of body hair growth in women. *J Clin Endocrinol Metab* 1961 21: 1440-1447

Finkelstein B, Fryer BA. Meal frequency and weight reduction of young women. *The American journal of clinical nutrition*. [Clinical Trial Randomized Controlled Trial]. 1971 Apr;24(4):465-8.

Fogel RB, Malhotra A, Pillar G, Pittman SD, Dunaif A, White DP. Increased prevalence of obstructive sleep apnea syndrome in obese women with polycystic ovary syndrome. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. [Research Support, Non-U.S. Gov't Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.]. 2001 Mar;86(3):1175-80.

Fogteloo AJ, Pijl H, Roelfsema F, Frolich M, Meinders AE. Impact of meal timing and frequency on the twenty-four-hour leptin rhythm. *Hormone research*. 2004;62(2):71-8.

Franks S, Mason H, Willis D. Follicular dynamics in the polycystic ovary syndrome. *Molecular and cellular endocrinology*. [Review]. 2000 May 25;163(1-2):49-52.

Franks S, McCarthy MI, Hardy K. Development of polycystic ovary syndrome: involvement of genetic and environmental factors. *International journal of andrology*. [Review]. 2006 Feb;29(1):278-85; discussion 86-90.

Franks S. Diagnosing polycystic ovary syndrome. *Women's Health Medicine: Elsevier*; 2006.

Franks S. Diagnosis of polycystic ovarian syndrome: in defence of the Rotterdam criteria. *J Clin Endocrinol Metab* 2006, 91: 786-789

Franks S. Polycystic ovary syndrome in adolescents. *Int J Obes (Lond)*. [Review]. 2008 Jul;32(7):1035-41.

Franks S. Polycystic ovary syndrome. *The New England journal of medicine*. [Review]. 1995 Sep 28;333(13):853-61.

Gottlieb DJ, Punjabi NM, Newman AB, Resnick HE, Redline S, Baldwin CM, et al. Association of sleep time with diabetes mellitus and impaired glucose tolerance. *Archives of internal medicine*. [Comparative Study Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.]. 2005 Apr 25;165(8):863-7.

Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute scientific statement: Executive Summary. *Critical pathways in cardiology*. 2005 Dec;4(4):198-203.

Grundy SM. Obesity, metabolic syndrome, and coronary atherosclerosis. *Circulation*. [Comment Editorial]. 2002 Jun 11;105(23):2696-8.

Henle T, Miyata T. Advanced glycation end products in uremia. *Advances in renal replacement therapy*. [Review]. 2003 Oct;10(4):321-31.

Himelein MJ, Thatcher SS. Polycystic ovary syndrome and mental health: A review. *Obstetrical & gynecological survey*. [Review]. 2006 Nov;61(11):723-32.

Holte J, Bergh T, Berne C, Lithell H. Serum lipoprotein lipid profile in women with the polycystic ovary syndrome: relation to anthropometric, endocrine and metabolic variables. *Clinical endocrinology*. [Comparative Study Research Support, Non-U.S. Gov't]. 1994 Oct;41(4):463-71.

Jenkins DJ, Khan A, Jenkins AL, Illingworth R, Pappu AS, Wolever TM, et al. Effect of nibbling versus gorging on cardiovascular risk factors: serum uric acid and blood lipids. *Metabolism: clinical and experimental*. [Clinical Trial Randomized Controlled Trial Research Support, Non-U.S. Gov't]. 1995 Apr;44(4):549-55.

Jenkins DJ, Ocana A, Jenkins AL, Wolever TM, Vuksan V, Katzman L, et al. Metabolic advantages of spreading the nutrient load: effects of increased meal frequency in non-insulin-dependent diabetes. *The American journal of clinical nutrition*. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. 1992 Feb;55(2):461-7.

Jenkins DJ, Wolever TM, Vuksan V, Brighenti F, Cunnane SC, Rao AV, et al. Nibbling versus gorging: metabolic advantages of increased meal frequency. *The New England journal of medicine*. [Clinical Trial Comparative Study Randomized Controlled Trial Research Support, Non-U.S. Gov't]. 1989 Oct 5;321(14):929-34.

Jenkins DJ. Carbohydrate tolerance and food frequency. *The British journal of nutrition*. [Research Support, Non-U.S. Gov't Review]. 1997 Apr;77 Suppl 1:S71-81.

John WG, Lamb EJ. The Maillard or browning reaction in diabetes. *Eye (Lond)*. [Review]. 1993;7 ( Pt 2):230-7.

Jones GL, Hall JM, Balen AH, Ledger WL. Health-related quality of life measurement in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review. *Human reproduction update*. [Review]. 2008 Jan-Feb;14(1):15-25.

Jordan AS, McEvoy RD. Gender differences in sleep apnea: epidemiology, clinical presentation and pathogenic mechanisms. *Sleep medicine reviews*. [Review]. 2003 Oct;7(5):377-89.

Katz VL. *Comprehensive gynecology*. 5th ed. Philadelphia: Mosby Elsevier; 2007.

Kiddy DS, Sharp PS, White DM, Scanlon MF, Mason HD, Bray CS, et al. Differences in clinical and endocrine features between obese and non-obese subjects with polycystic ovary syndrome: an analysis of 263 consecutive cases. *Clinical endocrinology*. [Comparative Study Research Support, Non-U.S. Gov't]. 1990 Feb;32(2):213-20.

Kowalska I, Malecki MT, Strackowski M, Skupien J, Karczewska-Kupczewska M, Nikolajuk A, et al. The FTO gene modifies weight, fat mass and insulin sensitivity in women with polycystic ovary syndrome, where its role may be larger than in other phenotypes. *Diabetes & metabolism*. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2009 Sep;35(4):328-31.

Kurzrock R, Cohen PR. Polycystic ovary syndrome in men: Stein-Leventhal syndrome revisited. *Medical hypotheses*. 2007;68(3):480-3.

Legro RS, Castracane VD, Kauffman RP. Detecting insulin resistance in polycystic ovary syndrome: purposes and pitfalls. *Obstetrical & gynecological survey*. [Research Support, Non-U.S. Gov't Research Support, U.S. Gov't, P.H.S. Review]. 2004 Feb;59(2):141-54.

Legro RS. The genetics of polycystic ovary syndrome. *The American journal of medicine*. [Review]. 1995 Jan 16;98(1A):9S-16S.

March WA, Moore VM, Willson KJ, Phillips DI, Norman RJ, Davies MJ. The prevalence of polycystic ovary syndrome in a community sample assessed under contrasting diagnostic criteria. *Hum Reprod*. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2010 Feb;25(2):544-51.

Marsh K, Brand-Miller J. The optimal diet for women with polycystic ovary syndrome? *The British journal of nutrition*. [Review]. 2005 Aug;94(2):154-65.

Moran LJ, Brinkworth G, Noakes M, Norman RJ. Effects of lifestyle modification in polycystic ovarian syndrome. *Reproductive biomedicine online*. [Review]. 2006 May;12(5):569-78.

Moran LJ, Hutchison SK, Norman RJ, Teede HJ. Lifestyle changes in women with polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. [Meta-Analysis Review]. 2011(7):CD007506

Moran LJ, Misso ML, Wild RA, Norman RJ. Impaired glucose tolerance, type 2 diabetes and metabolic syndrome in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Human reproduction update*. [Meta-Analysis Review]. 2010 Jul-Aug;16(4):347-63.

Moran LJ, Pasquali R, Teede HJ, Hoeger KM, Norman RJ. Treatment of obesity in polycystic ovary syndrome: a position statement of the Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome Society. *Fertility and sterility*. [Practice Guideline]. 2009 Dec;92(6):1966-82.

Nestler JE. Metformin for the treatment of the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 2008; 358: 47-54

Nicholl ID, Bucala R. Advanced glycation endproducts and cigarette smoking. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)*. [Review]. 1998 Nov;44(7):1025-33.

Nitsche K, Ehrmann DA. Obstructive sleep apnea and metabolic dysfunction in polycystic ovary syndrome. *Best practice & research Clinical endocrinology & metabolism*. [Review]. 2010 Oct;24(5):717-30.

Norman RJ, Mahabeer S, Masters S. Ethnic differences in insulin and glucose response to glucose between white and Indian women with polycystic ovary syndrome. *Fertility and sterility*. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. 1995 Jan;63(1):58-62.

Norman RJ, Wu R, Stankiewicz MT. 4: Polycystic ovary syndrome. *The Medical journal of Australia*. [Case Reports Review]. 2004 Feb 2;180(3):132-7.

O'Brien J, Morrissey PA. Nutritional and toxicological aspects of the Maillard browning reaction in foods. *Critical reviews in food science and nutrition*. [Review]. 1989;28(3):211-48.

Ovalle F, Azziz R. Insulin resistance, polycystic ovary syndrome, and type 2 diabetes mellitus. *Fertility and sterility*. [Research Support, U.S. Gov't, P.H.S. Review]. 2002 Jun;77(6):1095-105

Ozdemir S, Ozdemir M, Gorkemli H, Kiyici A, Bodur S. Specific dermatologic features of the polycystic ovary syndrome and its association with biochemical markers of the metabolic syndrome and hyperandrogenism. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*. 2010;89(2):199-204.

Palmer MA, Capra S, Baines SK. Association between eating frequency, weight, and health. *Nutrition reviews*. [Review]. 2009 Jul;67(7):379-90.

Panidis D, Macut D, Tziomalos K, Papadakis E, Mikhailidis K, Kandaraki EA, et al. Prevalence of metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome. *Clinical endocrinology*. 2012 Aug 13.

Pasquali R, Casimirri F, Venturoli S, Antonio M, Morselli L, Reho S, et al. Body fat distribution has weight-independent effects on clinical, hormonal, and metabolic features of women with polycystic ovary syndrome. *Metabolism: clinical and experimental*. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. 1994 Jun;43(6):706-13.

Pasquali R, Gambineri A. Polycystic ovary syndrome: a multifaceted disease from adolescence to adult age. *Annals of the New York Academy of Sciences*. [Review]. 2006 Dec;1092:158-74.

Pasquali R, Pelusi C, Genghini S, Cacciari M, Gambineri A. Obesity and reproductive disorders in women. *Human reproduction update*. [Review]. 2003 Jul-Aug;9(4):359-72.

Patel SM, Nestler JE. Fertility in polycystic ovary syndrome. *Endocrinology and metabolism clinics of North America*. [Review]. 2006 Mar;35(1):137-55, vii.

Patel SR, Ayas NT, Malhotra MR, White DP, Schernhammer ES, Speizer FE, et al. A prospective study of sleep duration and mortality risk in women. *Sleep*. [Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.]. 2004 May 1;27(3):440-4.

Pesant MH, Baillargeon JP. Clinically useful predictors of conversion to abnormal glucose tolerance in women with polycystic ovary syndrome. *Fertility and sterility*. 2011 Jan;95(1):210-5.

Pigny P, Jonard S, Robert Y, Dewailly D. Serum anti mullerian hormone as a surrogate for antral follicle count for definition of the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 941-945

Poston WS, Haddock CK, Pinkston MM, Pace P, Karakoc ND, Reeves RS, et al. Weight loss with meal replacement and meal replacement plus snacks: a randomized trial. *Int J Obes (Lond)*. [Randomized Controlled Trial Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2005 Sep;29(9):1107-14.

Rassi A, Veras AB, dos Reis M, Pastore DL, Bruno LM, Bruno RV, et al. Prevalence of psychiatric disorders in patients with polycystic ovary syndrome. *Comprehensive psychiatry*. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2010 Nov-Dec;51(6):599-602.

Rosenfield RL. Clinical review: Identifying children at risk for polycystic ovary syndrome. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. [Research Support, N.I.H., Extramural Review]. 2007 Mar;92(3):787-96.

Rosenfield RL. What every physician should know about polycystic ovary syndrome. *Dermatologic therapy*. [Research Support, N.I.H., Extramural Review]. 2008 Sep-Oct;21(5):354-61.

Salley KE, Wickham EP, Cheang KI, Essah PA, Karjane NW, Nestler JE. Glucose intolerance in polycystic ovary syndrome--a position statement of the Androgen Excess Society. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. [Meta-Analysis Review]. 2007 Dec;92(12):4546-56.

Sam S, Dunaif A. Polycystic ovary syndrome: syndrome XX? *Trends in endocrinology and metabolism: TEM*. [Research Support, U.S. Gov, P.H.S. Review]. 2003 Oct;14(8):365-70.

Shannon M, Wang Y. Polycystic ovary syndrome: a common but often unrecognized condition. *Journal of midwifery & women's health*. [Review]. 2012 May-Jun;57(3):221-30.

Sidika E, Kasim-Karakas, M.D., Rogelio U, Almario, M.S., and Wendy Cunningham, Ph.D. Effects of protein versus simple sugar intake on weight loss in polycystic ovary syndrome (according to the National Institutes of Health criteria). *Fertility and Sterility\_ Vol. 92, No. 1, July 2009*

Singh A, Hamilton-Fairley D, Koistinen R, Seppala M, James VH, Franks S, et al. Effect of insulin-like growth factor-type I (IGF-I) and insulin on the secretion of sex hormone binding globulin and IGF-I binding protein (IBP-I) by human hepatoma cells. *The Journal of endocrinology*. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. 1990 Feb;124(2):R1-3.

Stankiewicz M, Norman R. Diagnosis and management of polycystic ovary syndrome: a practical guide. *Drugs*. 2006;66(7):903-12.



Stote KS, Baer DJ, Spears K, Paul DR, Harris GK, Rumpler WV, et al. A controlled trial of reduced meal frequency without caloric restriction in healthy, normal-weight, middle-aged adults. *The American journal of clinical nutrition*. [Randomized Controlled Trial Research Support, N.I.H., Extramural Research Support, U.S. Gov't, Non-P.H.S.]. 2007 Apr;85(4):981-8.

Takeuchi T, Tsutsumi O, Ikezuki Y, Kamei Y, Osuga Y, Fujiwara T, et al. Elevated serum bisphenol A levels under hyperandrogenic conditions may be caused by decreased UDP-glucuronosyltransferase activity. *Endocrine journal*. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2006 Aug;53(4):485-91.

Takeuchi T, Tsutsumi O, Ikezuki Y, Takai Y, Taketani Y. Positive relationship between androgen and the endocrine disruptor, bisphenol A, in normal women and women with ovarian dysfunction. *Endocrine journal*. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2004 Apr;51(2):165-9.

Tang T, Lord JM, Norman RJ, Yasmin E, Balen AH. Insulin-sensitising drugs (metformin, rosiglitazone, pioglitazone, D-chiro-inositol) for women with polycystic ovary syndrome, oligo amenorrhoea and subfertility. *Cochrane Database Syst Rev*. [Meta-Analysis Research Support, Non-U.S. Gov't Review]. 2012;5:CD003053.

Tasali E, Van Cauter E, Ehrmann DA. Polycystic Ovary Syndrome and Obstructive Sleep Apnea. *Sleep medicine clinics*. 2008 Mar;3(1):37-46.

Teede H, Deeks A, Moran L. Polycystic ovary syndrome: a complex condition with psychological, reproductive and metabolic manifestations that impacts on health across the lifespan. *BMC medicine*. [Review]. 2010;8:41.

Trakakis E, Basios G, Peppas M, Simeonidis G, Labos G, Creatsa M, et al. The prevalence of glucose metabolism abnormalities in Greek women with polycystic ovary syndrome. *Gynecological endocrinology : the official journal of the International Society of Gynecological Endocrinology*. 2012 Nov;28(11):867-70.

Vevmeulen A, Verdonck L, Kaufman JM. A critical evaluation of simple methods for the estimation of free testosterone in serum. *J Clin Endocrinol Metabol* 1999, 84: 3666-3672

Vgontzas AN, Legro RS, Bixler EO, Grayev A, Kales A, Chrousos GP. Polycystic ovary syndrome is associated with obstructive sleep apnea and daytime sleepiness: role of insulin resistance. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. [Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.]. 2001 Feb;86(2):517-20.

Vink JM, Sadrzadeh S, Lambalk CB, Boomsma DI. Heritability of polycystic ovary syndrome in a Dutch twin-family study. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2006 Jun;91(6):2100-4.

Wild RA, Carmina E, Diamanti-Kandarakis E, Dokras A, Escobar-Morreale HF, Futterweit W, et al. Assessment of cardiovascular risk and prevention of cardiovascular disease in women with the polycystic ovary syndrome: a consensus statement by the Androgen Excess and

Polycystic Ovary Syndrome (AE-PCOS) Society. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. [Review]. 2010 May;95(5):2038-49.

Willis DS, Watson H, Mason HD, Galea R, Brincat M, Franks S. Premature response to luteinizing hormone of granulosa cells from anovulatory women with polycystic ovary syndrome: relevance to mechanism of anovulation. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. 1998 Nov;83(11):3984-91.

Yildirim B, Sabir N, Kaleli B. Relation of intra-abdominal fat distribution to metabolic disorders in nonobese patients with polycystic ovary syndrome. Fertility and sterility. 2003 Jun;79(6):1358-64.

Young CM, Frankel DL, Scanlan SS, Simko V, Lutwak L. Frequency of feeding, weight reduction, and nutrient utilization. Journal of the American Dietetic Association. 1971 Nov;59(5):473-80.

Young T, Finn L, Austin D, Peterson A. Menopausal status and sleep-disordered breathing in the Wisconsin Sleep Cohort Study. American journal of respiratory and critical care medicine. [Comparative Study]. 2003 May 1;167(9):1181-5.

Zawadski JK DA. Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome: Towards a rational approach. In: Dunaif A, Givens JR, Haseltine FP, Merriam GR, eds. Polycystic ovary syndrome. Boston: Blackwell; 1992.

Zawadski JK, Dunai FA. Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome: towards a rational approach. Current Issues in Endocrinology and Metabolism, Blackwell Scientific Publications, Boston 1992, 377-384